

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE N° 1164

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

MASCHAS Héracès

Né le 4 Novembre 1910 à Chios (Grèce)

**Etude critique
des Acquisitions Récentes
concernant
les Maladies Typhoïdes**

Président : M. Maurice CHIRAY, Professeur

EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

23, RUE DU CHERCHE-MIDI, PARIS-VI

1939

4011

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ
DE PARIS

(Mention Médecine)

MASCHAS Héraclès

Né le 4 Novembre 1910 à Chios (Grèce)

**Etude critique
des Acquisitions Récentes
concernant
les Maladies Typhoïdes**

Président : M. Maurice CHIRAY, Professeur

EXPANSION SCIENTIFIQUE

FRANÇAISE

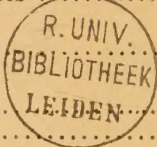
23, RUE DU CERCHE-MIDI, PARIS-VI

1939

LE DOYEN TIFFENEAU

I. -- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie Médicale.	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	LAIGNEL-LAVASTINI
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
	LOEPER.
Clinique médicale	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBE.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LEVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte.	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	Clovis VINCENT.
Clinique d'Assistance Médico-Sociale	N...
	HAZARD
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	LON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.



II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.

AMELINEPathologie chirurgicale.
 BARIETYPathologie médicale.
 BENARD (Henri) .. Pathologie médicale.
 BERNARD Etienne. Pathologie médicale.
 J. BEZANÇON Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALIER Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCKPathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parastologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DE GENNESPathologie médicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOUL Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LAVIERParasitologie.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LEVY Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI Neurologie et Psychiatrie.
 MENEGAUX Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOLLARETPathologie médicale.
 MOULONGUET Pathologie chirurgicale
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARDOphtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SENEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT . Physiologie.
 GUENIOTObstétrique.

HEITZ-BOYER ...Pathologie chirurgicale
 LARDENNOISPathologie chirurgicale
 LE LORIERObstétrique.
 SCHWARTZPathologie chirurgicale
 VANDESCALObstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ...	Clinique médicale.	BASSET	Clinique chirurgicale
AUBERTIN		BROCQ	
BRULE		CADENAT	
CHABROL		GATELLIER	
DONZELOT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		VELTER	
PASTEUR - VALLE- RY - RADOT			
SEZARY			
MM.	Clinique obstétricale.		
ECALLE			
METZGER			

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Educational physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLE	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

HOMMAGE DE PROFONDE AFFECTION

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE PROFESSEUR M. CHIRAY

*Médecin de l'Hôpital Bichat
Officier de la Légion d'Honneur*

*Qui nous a fait l'honneur d'accepter la
présidence de cette thèse,*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Externat :

M. LE DOCTEUR RIST,
M. LE DOCTEUR BOLTANSKI,
M. LE DOCTEUR BROUARDEL,
M. LE PROFESSEUR CHIRAY.

Internat :

M. LE DOCTEUR RAMOND,
M. LE DOCTEUR MAY,
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CATHALA,
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEZARY,
M. LE PROFESSEUR RATHERY,
M. LE PROFESSEUR CHIRAY.

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

Peu d'affections ont suscité autant de travaux scientifiques que les maladies typhoïdes. Dans cette étude, nous n'apportons aucune conception nouvelle et aucune idée originale. Ce travail n'est qu'une revue générale, le résumé des recherches préliminaires que nous avons fait sur cette maladie, en vue d'une expérimentation future. Des circonstances actuelles graves nous obligent à présenter notre thèse bien avant la date que nous nous étions assignée. Voilà l'unique raison qui nous fait oser l'écrire. Nous demandons à nos maîtres d'excuser son manque d'originalité; s'ils daignent y trouver un certain intérêt pratique, nous nous estimerons largement récompensés de notre humble effort.

Il serait vain de séparer dans leur étude la fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes. Leur épidémiologie, leur pathogénie, leurs signes, leurs complications, leur traitement sont identiques. Elles ne peuvent être différenciées réellement que par les procédés de laboratoire. Il ne faut pas, sans preuve bactériologique à l'appui, parler de fièvre paratyphoïde parce qu'une fièvre continue a une allure bénigne; il existe des fièvres typhoïdes légères et de courte durée et des fièvres paratyphoïdes d'une extrême gravité. Nous ne ferons par conséquent aucune distinction entre elles au cours de ce travail. Toutefois, il est bien attendu que la fièvre typhoïde et les fièvres paratyphoïdes étant chacune une maladie spécifique, aucune d'entre elles ne confère l'immunité contre les 2 autres.

Malgré les beaux résultats de la vaccination préventive, les maladies typhoïdes restent encore à l'heure actuelle les plus répandues des infections générales dans nos climats et nous ne possédons contre elles aucun traitement valable. A lire le nombre des travaux consacrés à cette infection, on serait tenté de croire que nous sommes fortement armés contre elle. La réalité est malheureusement moins brillante.

Nous rappellerons, dans les pages qui vont suivre, les derniers travaux concernant la pathogénie, les moyens biologiques de diagnostic, la prophylaxie vaccinale des maladies typhoïdes. Nous essayerons également de passer au crible d'une sévère critique trop de médicaments curateurs vantés; de montrer les dangers de certains; de choisir parmi eux ceux qu'on pourrait à la rigueur utiliser sans nuire à son malade; notre tâche sera difficile, car il n'y a pas de maladie plus inquiétante dans son évolution à cause de la multiplicité de ses aspects cliniques, du nombre indéfini de ses complications, de l'incertitude qui pèse toujours sur son pronostic jusqu'à la guérison et au-delà, étant donné la fréquence des séquelles typhoïdiques. En étudiant l'hémothérapie antityphoïdique, nous envisagerons enfin les conceptions pathogéniques actuelles du syndrome malin et des hémorragies typhoïdiques.

LES ACQUISITIONS NOUVELLES SUR LA PATHOGÉNIE DES MALADIES TYPHOÏDES

Les maladies typhoïdes sont déterminées par la pénétration dans l'organisme humain de trois bacilles du groupe des *Salmonella* :

— bacille typhique, découvert par EBERTH en 1880 et étudié par GAFFKY en 1884;

— bacille paratyphique A, découvert par ACHARD et BENSAUDE en 1896;

— bacille paratyphique B, découvert par WIDAL et NOBECOURT en 1897.

SCHOTTMULLER, en 1906, rangea les paratyphiques en deux groupes que KAYSER désigna pour la première fois par les lettres A et B.

Tous les trois ont des caractères morphologiques et culturels communs, mais se différencient les uns des autres par des propriétés biochimiques et sérologiques qui confèrent à chacun son individualité propre. « Le bacille d'EBERTH et le para A sont les agents de septicémies propres à l'homme évoluant sous l'aspect clinique d'une fièvre typhoïde; le para B, très répandu dans la nature et occasionnellement pathogène aussi bien pour

les animaux que pour l'homme, provoque chez ce dernier non seulement des septicémies mais aussi des intoxications alimentaires. » (LEMIERRE.)

On a décrit des bacilles atypiques ou intermédiaires (bacille paratyphique C d'HIRCHFELD, bacille paratyphique D, bacille typhé flavum), ayant des caractères cultureux et sérologiques particuliers mais, en fait, transitoires. On a décrit également des typhoïdes à bacilles de GAERTNER, et à bacilles fécalis alcaligènes, agents habituels de l'intoxication alimentaire, ne se différenciant du bacille paratyphique B que par leurs caractères d'agglutination. Ces faits sont exceptionnels; nous ne les citons que pour mémoire.

Nous n'étudierons pas ici la morphologie et les caractères cultureux des bacilles typhiques. Ce qui importe, c'est la destinée des bacilles le long de la maladie et le comportement de l'organisme à leur égard, autrement dit la pathogénie des maladies typhoïdes qui n'a pas seulement un intérêt spéculatif puisqu'elle peut expliquer dans une certaine mesure certains faits cliniques.

Les bacilles pénètrent dans l'organisme par ingestion; ils suivent alors un véritable cycle évolutif caractérisant les différentes phases de la maladie. Les premiers signes d'infection n'apparaissent qu'après un délai de 15 jours en moyenne, phase silencieuse qui constitue la *période d'incubation* avec impossibilité de déceler les bacilles dans le sang. Pendant cette période, les bacilles ingérés suivent la destinée du bol alimentaire qui les porte (II. DE LAVERGNE). Arrivés dans l'intestin, ils en disparaissent rapidement et envahissent l'organisme par la voie lymphatique mésentérique, voie d'absorption naturelle des aliments infectés. Ils arrivent ainsi aux premiers relais lymphatiques : follicule clos et premiers ganglions mésentériques où ils provoquent un état réactionnel inflammatoire : c'est « l'adéno-lymphite mésentérique généralisée » de REILLY, qui peut atteindre une hypertrophie considérable.

Puis, les bacilles typhiques, après un temps d'arrêt, arrivent au canal thoracique qui les déverse dans le courant circulatoire : c'est alors la *période septicémique ou première phase*

clinique de la maladie, avec fièvre et hémoculture positive. C'est moins, à vrai dire, une septicémie qu'une bacillémie; les germes ne cultivent pas dans le sang qui ne fait que les prendre en transit de la lymphe dont ils proviennent jusqu'aux tissus où ils vont coloniser. Tant que la lymphe en déverse, le sang en charrie; la rétrocession des adénites mésentériques marque la fin de la bacillémie. Pendant toute sa durée, les bacilles se seront essaimés, éliminés du sang au profit des tissus et des viscères, qui tous peuvent être envahis. Les organes sans conduit excréteur, comme la rate, vont les détruire sur place et réagir par hypertrophie, tandis que ceux qui ouvrent directement ou indirectement sur l'extérieur vont se débarrasser des germes en les éliminant (rein, intestin et ses glandes annexes).

L'ulcération des plaques de PAYER, lésion anatomique spécifique, apparaît vers le 5^e jour de la septicémie et *caractérise* la seconde période de la maladie, accompagnée de localisations viscérales diverses, de la disparition progressive des bacilles de la circulation qui continuent à se multiplier dans les viscères, en même temps que l'hémoculture devient progressivement négative.

Deux théories s'affrontent pour expliquer le mode de production des ulcérations des plaques de PAYER. V. DE LAVERGNE pense que, pendant l'incubation de la maladie, l'organisme a acquis l'état d'allergie; aussi, lorsque les microbes éliminés du sang par les voies biliaires arrivent au contact des plaques de PAYER en état d'allergie, celles-ci, comme tous les organes lymphoïdes, répondent par un phénomène inflammatoire violent : « c'est le phénomène de KOCH de l'infection typho-paratyphique ».

Pour REILLY, l'intervention microbienne n'est pas indispensable pour obtenir les lésions intestinales; expérimentalement la toxine typhique les reproduit. En outre, chez des typhiques gravement atteints et ayant des ulcérations intestinales, l'allergie n'existe pas ainsi que le montrent l'intradermo et la cutiréaction. Il montre que les ulcérations des formations lymphoïdes de l'intestin sont dues à l'action de la toxine typhique sur le système nerveux sympathique de l'abdomen, toxine qui,

par elle-même, ne peut produire ces lésions. Enfin, il montre également que si le système nerveux sympathique profondément intoxiqué provoque des lésions intestinales, ce même système nerveux peut, dans certaines circonstances, préserver l'organisme contre l'infection : si, avant d'inoculer les ganglions mésentériques d'un animal avec un bacille d'Eberth virulent, on injecte une petite quantité de toxine typhique au voisinage du nerf splanchnique, l'infection typhique n'aurait pas lieu. Du même coup, on aperçoit donc le mécanisme de la vaccination préventive des maladies typhoïdes. Nous pouvons donc distinguer avec REILLY trois stades successifs : adénolymphite mésentérique ou période d'incubation, stade de septicémie ou étape intermédiaire, stade toxique, enfin, avec imprégnation toxique du système nerveux (typhos) et ulcérations intestinales correspondant à la période d'état.

Cette pathogénie expliquerait :

- l'absence de diarrhée au début;
- les typhoïdes larvées, ambulatoires qui correspondent à une adénolymphite mésentérique qui a tourné court, n'a pas abouti au stade septicémique (REILLY);
- le degré de l'intoxication du système nerveux règle les formes cliniques de la typhoïde : hypertoxique, toxique et légère;
- l'allure spéciale de la maladie, quand l'inoculation se produit par une autre voie que la voie digestive (peau, poumons), qui se fait alors en deux temps : infection du viscère et de ses ganglions satellites (par exemple pneumonie), puis stade de septicémie suivi du typhos et des ulcérations intestinales;
- la bradycardie relative, le pneumogastrique se trouvant libéré de l'action antagoniste du sympathique;
- l'apparition tardive des suppurations locales, lorsqu'existe l'état d'allergie.

REILLY, dans ses expériences, a montré que certaines races d'animaux peuvent être protégées par la « vaccination du splanchnique abdominal ». D'après A. BERNARD, il est probable que certains hommes ne peuvent acquérir cet état d'allergie par suite de la conformation spéciale de leur système nerveux ou parce que, dans leurs humeurs ou leurs tissus, existe une vaccino-résistance. Ainsi, pourrait-on expliquer la fièvre typhoïde des vaccinés et les récidives chez un même individu.

Cette conception expliquerait aussi l'allure typhoïde que revêtent parfois des maladies nullement éberthiennes (tuberculoses aiguës, endocardites malignes, etc.).

Après ces différents stades évolutifs, l'*immunité* s'installe; les germes agresseurs sont détruits et éliminés : *c'est la convalescence et la guérison*. Elle s'installe progressivement et va rester acquise à l'organisme pour de longues années, sinon pour la vie entière.

A la période d'état, à partir du 8^e jour, apparaissent dans le sang les agglutines. De plus, on constate dans le sérum l'installation progressive d'un pouvoir bactéricide et bactériolytique de plus en plus marqué à l'égard du germe infectant. Ce sont ces anticorps qui vont faire disparaître les bacilles du sang. A partir de ce moment, l'hémoculture devient négative en même temps que le sérodiagnostic commence à devenir positif. Le sang redevenu stérile, il reste des germes colonisés au sein des tissus, où ils seront détruits par phagocytose. Mais ceux-ci peuvent, néanmoins, poursuivre leur végétation dans certains organes, comme la vésicule biliaire et, devenus inoffensifs pour celui qui les héberge, constituer par leur élimination constante un danger de contamination pour les autres. Ces malades guéris peuvent ainsi devenir des porteurs de germes capables de transmettre directement ou indirectement la maladie.

Pour d'HERELLE, l'immunité est la conséquence de la guérison et non sa cause. L'immunité résulte du développement et de l'activité du bactériophage, hôte normal de l'intestin mais, n'acquérant de virulence qu'au contact des bacilles typhiques et exaltant progressivement cette

virulence, il parvient à les détruire. L'aptitude à la lyse du bactériophage, vis-à-vis des bacilles typhiques, n'apparaît qu'à la convalescence, aptitude qu'il conservera et qui assurera la destruction ultérieure de l'agent pathogène à l'occasion de toute nouvelle tentative d'invasion. Toute la maladie se réduirait donc à la lutte entre bacilles et bactériophage. La guérison surviendrait si la virulence du bactériophage arrivait à dominer la résistance des bacilles. La mort serait inévitable si ces derniers devenaient réfractaires au bactériophage. L'immunité serait due à la persistance de bactériophages actifs.

ACQUISITIONS NOUVELLES SUR LE DIAGNOSTIC DES MALADIES TYPHOIDES PAR LES PROCÉDÉS DE LABORATOIRE

Nous n'insisterons pas sur le diagnostic clinique de l'affection qui ne s'est enrichi d'aucun fait nouveau. Par contre, le laboratoire a apporté quelques faits susceptibles de préciser certains points intéressants. Est-ce dire que la clinique doit perdre de ses droits? Certes non, parce que « c'est seulement après avoir épuisé toutes les ressources de l'examen clinique que le médecin peut, avec fruit, réclamer le secours du laboratoire et se trouve à même d'orienter dans le sens utile les recherches à pratiquer essentiellement variables suivant les cas. Toute réponse de ces recherches trop manifestement en contradiction avec les résultats d'un examen clinique suffisamment poussé doit être tenue pour suspecte, et elles doivent être recommencées. Si, pourtant, elles offrent des garanties certaines d'exécution et d'interprétation, elles peuvent suggérer au médecin une étude plus approfondie du patient, qui souvent rétablit l'accord entre le laboratoire et la clinique. » (LEMIERRE.)

L'examen biologique de la F. T. comprend plusieurs procédés. On peut chercher les bacilles typhiques dans les excréments, les humeurs et les organes du malade. On peut chercher dans les humeurs des réactions spécifiques, propres à caractériser le rôle pathogène des divers types des bacilles.

Nous étudierons, avant tout, deux méthodes de laboratoire, ab-

solument hors de pair pour le diagnostic biologique de la F. T. : l'hémoculture et le sérodiagnostic, l'une et l'autre spécifiques et capables à elles seules de distinguer d'une part la F. T.; des autres infections, d'autre part les typhoïdes à bacilles d'Eberth des typhoïdes à para A ou B. Hémoculture et sérodiagnostic se complètent l'un l'autre et on ne doit pas les opposer. L'hémoculture a plus de chances de réussite au début, le sérodiagnostic convient mieux plus tard. Ce dernier a l'avantage d'être un procédé plus simple, plus constant, plus pratique.

L'hémoculture, qui va rechercher directement dans le sang l'agent causal de la maladie, pour le cultiver ensuite dans les milieux appropriés est, en principe, le procédé diagnostic de choix.

L'on sait que c'est un moyen précoce de diagnostic : positive pendant le premier septénaire, elle devient de plus en plus souvent négative, à mesure qu'on s'éloigne du début de l'affection : 93 % d'hémocultures sont positives au cours du premier septénaire, 75 % au cours du deuxième, 56 % au cours du troisième, 31 % au cours du quatrième. Ainsi l'on peut dire « qu'une hémoculture pratiquée au cours du premier septénaire est toujours positive et qu'une hémoculture négative en pareille circonstance doit inspirer des doutes sur le diagnostic. » (LEMIERRE.)

L'on sait également que l'intensité de la bacillémie est variable avec la gravité de la maladie : elle est discrète et brève au cours des formes discrètes et atténuées, de sorte que l'hémoculture est souvent négative dans ces cas; l'hémoculture est souvent négative si la température n'atteint pas 39°. On connaît enfin la faible densité habituelle des germes dans la bacillémie typho-paratyphoïdique ainsi que son irrégularité et sa courte durée. Tout ce qui est capable d'atténuer l'infection typhique diminue en même temps les chances de positivité de l'hémoculture : c'est ainsi qu'elle est souvent négative au cours des typhoïdes des vaccinés, surtout après le 7^e-14^e jour de l'affection. Pour ACHARD, au cours des paratyphoïdes, les résultats positifs seraient moins habituels.

Pour LEMIERRE, la constatation d'un paratyphique B dans une hémoculture, surtout si elle se trouve en contradiction avec la clinique, n'autorise pas à porter sans réserve le diagnostic de paratyphoïde B. Ce bacille a souvent été trouvé dans le sang, à titre de microbe de sortie au cours des maladies les plus diverses : paludisme, fièvre jaune, typhus exanthématique, pneumonie, érysipèle, scarlatine, spirochétose ictéri-gène; il s'agirait, en général, d'une courte décharge bactériémique.

Tous ces commentaires nous dispensent d'insister sur les méthodes qu'il est nécessaire d'appliquer rigoureusement pour réussir une hémoculture. Nous ne dirons rien non plus de la technique de l'hémoculture ainsi que de l'interprétation des résultats obtenus.

L'on sait qu'il existe de nombreux procédés d'hémoculture : procédé de Sacquépée et Perquis, procédé au citrate de soude, technique à la bile, etc. Nous dirons seulement quelques mots sur certains procédés préconisés récemment :

- Technique au polyanétosulfonate de sodium : il donne d'excellents résultats car, outre une action anticoagulante, il favoriserait le développement et la multiplication des bactéries dans le sang. On prépare une solution à 1 % dans de l'eau salée à 9 0/00, on stérilise; mettre 1 cc. de cette solution dans un tube stérile et y ajouter 5 cc. de sang à étudier, agiter, mettre à l'étuve; après 24-48 heures, transplanter sur milieu approprié;
- Procédé de DELATER et MERLE pour les hémocultures à distance : on solidifie, pour la durée du déplacement, le liquide à transporter par de la gélatine qu'on a eu soin d'y ajouter avant la stérilisation du milieu. Celle-ci offre sur la gélose un double avantage : elle fond rapidement à basse température; introduite dans un bouillon, elle le solidifie sans laisser transsuder aucun liquide. Après ensemencement du milieu, réchauffé, puis nouveau refroidissement, les flacons peuvent être transportés dans toutes les positions sans dommage pour leur stérilité. Dans l'étuve du laboratoire, leur contenu fond rapidement et les germes s'y développent aussi facilement que dans du bouillon;
- IRDELP, CUCHAN et UZAN préconisent l'hémoculture après spléno-contraction. L'injection d'adrénaline avant l'hémoculture augmenterait les chances de réussite et ne serait suivie d'aucune influence fâcheuse sur l'évolution ultérieure de la maladie. Son avantage serait manifeste pour le 2^e et surtout le 3^e septenaire : elle donnerait 66 % de résultats positifs contre 34 % sans injection préalable.

Le sérodiagnostic, découvert par WIDAL en 1896, se propose de mettre en évidence les propriétés agglutinantes spécifiques développées dans le sérum du malade infecté par un des bacilles du groupe typhique. La spécificité de la réaction d'agglutination est un fait aujourd'hui incontesté. Il nous paraît superflu de rappeler qu'il ne suffit pas de constater le pouvoir agglutinant du sérum d'un malade à l'égard des bacilles typhiques pour affirmer la nature de son infection, mais qu'il faut encore le mesurer en mettant en contact avec le sérum du malade une émulsion du microbe spécifique à des dilutions variées. En effet, le sérum

du malade atteint de maladie typhoïde agglutine le microbe agresseur à un taux plus ou moins élevé, tandis que le sérum d'un individu non atteint de dothiéntérie ne l'agglutine pas ou l'agglutine à un taux très faible. Il nous semble inutile de rappeler les différents taux d'agglutination. Nous insisterons seulement sur le fait que le paratyphique B est trop facilement agglutinable; seule la constatation d'un pouvoir agglutinant très élevé du sérum vis-à-vis de ce germe et, mieux encore, l'élévation progressive du taux agglutinatif quand la maladie se prolonge, permettra de dire qu'il s'agit bien d'une infection à bacille paratyphique B.

L'on sait aussi que le sérodiagnostic ne donne guère de résultat positif qu'à partir du 10-12^e jour de la maladie, parfois plus tardivement, 15^e, 20^e, 30^e jour, rarement plus précocement, 5^e-7^e jour. Rarement le pouvoir agglutinant n'apparaît qu'à la convalescence ou à l'occasion d'une rechute. Ce pouvoir varie au cours de la maladie : il s'accroît jusqu'au 15^e-20^e jour pour diminuer ensuite et disparaître au cours des derniers jours de la convalescence ou vers le troisième mois qui suit la guérison; exceptionnellement, il dure plusieurs années. La persistance dans l'organisme d'un foyer renfermant des bacilles paraît prolonger l'existence du pouvoir agglutinant du sérum.

L'agglutination est un phénomène quasi constant et il ne faut pas dire qu'un sérodiagnostic est négatif sur un seul examen, mais répéter cet examen par la suite, au besoin à plusieurs reprises. Un sérodiagnostic positif constitue une preuve irréfutable de maladie typhoïde; un sérodiagnostic négatif ne donne qu'une probabilité contre l'existence de cette affection, mais la probabilité devient d'autant plus forte que la recherche de l'agglutination a été pratiquée à une période plus avancée de la maladie. « Lorsqu'une fièvre typhoïde dure d'une façon anormale et particulièrement si la courbe thermique change de caractère, une chute plus ou moins rapidement progressive du taux agglutinatif du sérum sanguin doit faire soupçonner l'intervention d'une infection nouvelle greffée sur l'infection éberthienne primitive. » (LEMIERRE.)

L'on sait également que chez les vaccinés le sérodiagnostic ne donne des résultats valables que quand il est pratiqué trois

mois au moins après la vaccination parce que, à ce moment, les agglutinines développées par la vaccination ont disparu. « Trois mois après la vaccination, une agglutination dépassant $1/300^e$ pour le bacille d'Eberth, $1/150^e$ pour les paratyphiques A et B indique une infection par l'un ou l'autre de ces germes. » (GAUTHIER et WEISSENBACH.) « La constatation d'un sérodiagnostic positif chez un sujet antérieurement vacciné contre cette infection n'a de valeur que si le taux agglutinatif s'élève manifestement à mesure que la maladie se prolonge. » (LEMIERRE.)

On sait, enfin, que le sérum d'un typhique agglutine généralement non seulement le germe par lequel l'organisme est infecté, mais encore les autres germes du groupe typhique : c'est ce qu'on appelle co-agglutination ou agglutination de groupe; dans plus de 80% des cas l'agglutination est plus élevée que l'agglutination de groupe, mais dans 20% des cas elle agglutine à un taux inférieur que les co-agglutinines. De toute façon, on peut affirmer qu'on se trouve en présence d'une agglutinine quand le taux d'agglutination du sérum, vis-à-vis d'un germe, est six fois supérieur au moins à celui des autres germes du groupe typhique. Si la différence entre le taux de la plus forte agglutination et celui des autres est inférieure au coefficient 6, on ne peut rien conclure sur la nature du germe infectant du groupe typhique. On doit alors attendre quelques jours puis recommencer l'examen; un jour viendra où les différences s'accuseront suffisamment pour permettre la distinction. Si cela ne se produit pas, on pourra avoir recours à l'hémoculture ou au procédé de la saturation des agglutinines de CASTELLANI, qui, bien que rarement fait en clinique, a un certain intérêt scientifique, car il permet également de mettre en évidence des infections mixtes par deux germes du groupe typhique, infections mixtes que ne décèle pas toujours l'hémoculture.

Nous ne dirons rien de la technique du sérodiagnostic; par contre, nous insisterons sur les travaux de ces dernières années. En effet, certains auteurs, surtout à l'étranger, insistent sur les défaillances du sérodiagnostic, soit qu'il s'agisse d'un échec définitif chez un typhique à hémoculture positive, soit qu'il s'agisse d'échec partiel, le sérodiagnostic devenant positif très tard. Ces

défaillances, plus apparentes que réelles, relèveraient de trois causes :

- retard inexpliqué dans la production des agglutinines;
- absence définitive inexpliquée d'agglutinines;
- *pluralité des antigènes typhiques*. Les bacilles typhiques sont, en effet, constitués d'un corps microbien et de cils locomoteurs; or, la nature antigénique de ces deux constituants est différente. L'antigène des cils a reçu le nom d'antigène H (de l'allemand « Hauch », qui veut dire nappe, les bacilles ciliés donnant des colonies se disposant ainsi), celui du corps microbien le nom d'antigène O (de l'allemand « ohne », sans « hauch »). Les bacilles conservés sur gélose au laboratoire perdent parfois leurs cils, ils deviennent immobiles et sont réduits à ne contenir que l'antigène O. Les bacilles isolés par hémoculture sont, à leur sortie de l'organisme malade, le plus souvent très mobiles, donc très riches en antigène H; le malade réagit dans le sens d'une production prépondérante d'agglutinine H. Si on tente alors de mettre celle-ci en évidence avec une souche du type O, on obtient un résultat négatif.

La forme H, ciliée, du bacille d'Eberth est la plus répandue et c'est elle qui est le plus souvent isolée de l'organisme des malades; elle est exigeante et, pour bien se développer, il lui faut soit de l'agar mou (2% environ), humide, préparé à l'aide de bouillon coulé en couche épaisse ou de la gélose ascite; elle est thermolabile et ne résiste pas à un chauffage de deux heures à 100°; elle ne résiste pas à l'action de l'alcool absolu. La forme O se développe bien en général sur les milieux ordinaires; on peut provoquer artificiellement son apparition par culture sur milieu phéniqué à 0,1 %; elle est thermostable et résiste à un chauffage de deux heures à 100°; elle résiste à l'action du formol et de l'alcool. Grâce à ces caractères, on peut donc préparer facilement un antigène O pur à partir de bacilles ciliés contenant les deux antigènes, par chauffage ou action de l'alcool.

Mais il y a encore des cas, bien exceptionnels il est vrai, dans lesquels les bacilles ne sont agglutinés ni par le sérum anti H ni par le sérum anti O. Ces faits sont dus à l'existence d'un antigène Vi, antigène somatique au même titre que l'antigène O. Cet antigène Vi, qui semble conditionner comme l'antigène O la vi-

rulement du microbe, est détruit par la chaleur à 55°, ne résiste pas à l'alcool, résiste à l'action du formol, existe au maximum dans les souches vivantes, disparaît dans les cultures à 20°, ne disparaît pas à 37°, se développe dans les milieux contenant de l'ascite.

Voici les caractères de l'agglutination O et H.

L'agglutination O se forme lentement et n'est apparente macroscopiquement qu'au bout de plusieurs heures. Elle est formée de petits amas denses, réguliers, d'aspect granulaire et très cohérents. Ces agglutinats sont difficilement dissociables par agitation. Vue au microscope, elle est formée d'un grand nombre de petits amas de corps bacillaires très étroitement accolés les uns aux autres, et diffère donc de l'aspect le plus habituellement rencontré lorsqu'on pratique un sérodiagnostic selon la technique classique de WIDAL.

L'agglutination H est rapide, floconneuse, se formant en moins d'une demi-heure, formée d'amas irréguliers peu cohérents et facilement dissociables par agitation. Elle s'oppose, par tous ces caractères, à l'agglutination somatique. Vus au microscope, les bacilles, d'abord immobilisés, forment rapidement des volumineux amas très lâches, pouvant occuper tout un champ de la préparation. Ce type d'agglutination correspond très exactement à celui qu'on observe lorsqu'on pratique le sérodiagnostic classique de WIDAL.

Ces considérations conduiraient donc à une modification profonde du sérodiagnostic pour éviter des erreurs et KAUFFMANN préconisait, en 1935, une standardisation de la réaction de WIDAL que voici :

- 1° Tous les expérimentateurs utiliseront les mêmes souches provenant d'un centre unique qui les distribuera une fois par an.
- 2° Les souches seront cultivées partout sur les mêmes milieux et les émulsions seront préparées d'après la même formule et conservées de la même manière.
- 3° Les réactions seront faites avec les souches O et H séparément.
- 4° On utilisera pour cela des émulsions tuées, qui sont très spécifiques, d'une lecture facile, très stables, inoffensives et bon marché.
- 5° Pour l'agglutination H, on utilisera une culture en bouillon

formolé; pour l'agglutination O, des émulsions alcooliques et pour une agglutination Vi éventuelle, des bacilles de la forme Vi vivants ou tués au formol.

6° Tous les laboratoires utiliseront les mêmes dilutions de sérums, les mêmes températures, la même durée d'incubation et les mêmes méthodes de lecture et d'interprétation des résultats.

D'une étude internationale faite en 1935-1936, A. FÉLIX et A.-D. GARDNER nous en donnent les résultats : « Toutes les méthodes de titrage utilisées ont donné lieu à un nombre surprenant d'erreurs importantes; les résultats les plus uniformes et comprenant la proportion la plus faible d'erreurs importantes, ont été obtenus par l'emploi de la méthode-type avec une seule suspension standard. L'emploi de techniques locales a fait ressortir des différences plus grandes que la méthode-type. Il y a des raisons de penser que des graves fautes de technique sont une cause d'erreur plus fréquente qu'on ne le croit généralement. Les erreurs de dilution du sérum et d'autres écarts de technique peuvent également être rendus partiellement responsables de la grande dispersion des résultats observés. »

Ils conseillent une standardisation presque identique à celle de KAUFFMANN.

Aussi indéniables que soient ces faits, il ne faut pas exagérer leur fréquence et LEMIERRE, en 1938, apporte la mise au point suivante : « Tous les débats concernant la réaction de WIDAL semblaient donc définitivement tranchés et, voici qu'au cours de ces dernières années, certains auteurs ont cru pouvoir annoncer que, dans 20% des cas, cette réaction donnerait des résultats erronés. Une telle affirmation a profondément surpris ceux qui, depuis près de 40 ans, l'avaient constamment utilisée et entre les mains desquels elle n'était trouvée qu'exceptionnellement en défaut. Qu'un seul examen pratiqué chez un typhique se montre négatif, personne ne songe à le nier. WIDAL avait, dès 1896, signalé l'existence de sérodiagnostics tardifs et dit ce qu'il convenait de faire en pareil cas. Il n'est certes pas légitime d'exiger de la réaction agglutinante une réponse constamment précoce, puisqu'il est entendu depuis longtemps qu'elle ne peut

toujours la donner, et de la taxer de carence quand on a négligé de la rechercher à nouveau et au besoin à plusieurs reprises, après l'échec initial. D'autre part, à la base des soi-disant résultats erronés du sérodiagnostic, il y a eu sans doute, souvent, bien des erreurs de technique, soit qu'on n'ait pas employé des cultures éprouvées de bacilles d'Eberth ou de bacilles paratyphiques longtemps conservées et fréquemment repiquées au laboratoire, soit qu'on n'ait négligé de faire une préparation témoin, soit qu'on n'ait pas eu recours, alors que le taux agglutinatif du sérum était encore peu élevé, à la méthode microscopique recommandée par WIDAL, soit enfin que l'infection ait été due à un bacille aberrant du groupe coli-typhique.

Mais les reproches adressés récemment à la réaction de WIDAL, quelque excessifs qu'ils nous paraissent, n'ont pas été inutiles, car ils ont, une fois de plus, ravivé l'intérêt qui s'attache à cette méthode d'investigation. La constatation des soi-disant défaillances du sérodiagnostic a conduit les bactériologistes à scruter plus attentivement le mécanisme de l'agglutination du bacille typhique et, peut-être, leurs travaux conduiront-ils à certains perfectionnements de technique qui, s'ils peuvent être réalisés sans comporter trop de complications, elles-mêmes génératrices d'incertitudes et d'erreurs, seront accueillis avec faveur par les cliniciens. Si, comme on le cherche maintenant, on parvenait à mettre à la disposition des laboratoires des souches étalons de bacilles typiques et para-typhiques parfaitement agglutinables dans tous les cas de fièvre typhoïde ou de paratyphus, le progrès serait indéniable. Si, de plus, mais rien n'indique qu'on en soit déjà là, ces souches se montraient à coup sûr agglutinables dès le début de l'affection, à l'heure où l'on ne peut compter encore que sur l'hémoculture pour assurer le diagnostic, le progrès serait plus sensible encore.

Peut-être, dans certains cas épineux et sans doute exceptionnels, serons-nous un jour heureux de savoir qu'il existe des techniques plus raffinées, exigeant un appareillage complet, de maniement délicat, apanage de quelques laboratoires privilégiés, et d'y faire appel pour parvenir à une solution. Mais, dans la pratique courante, il faut que le sérodiagnostic demeure ce que WIDAL a désiré qu'il fût : un procédé simple, clinique, à la por-

tée de tous les médecins. Les modifications qu'on cherchera à y apporter ne devront pas lui faire perdre ce caractère auquel il doit d'avoir rendu et de continuer à rendre tant de services.»

Mais l'intérêt de la variabilité antigénique des bacilles typhiques ne se limite pas à une simple question de sérodiagnostic : il ouvre des horizons expérimentaux, immunologiques et thérapeutiques, que nous ne pouvons ici qu'esquisser.

Comme tous les microbes, les *Salmonella* se présentent dans les milieux de culture sous deux formes : R. (rough) et S. (smooth). La forme R. est peu pathogène; la forme S. est hautement virulente. Les antigènes O. et Vi. proviennent des cultures S. et sont donc grandement virulents.

Dernièrement on est arrivé à séparer à l'état pur une endotoxine typhique. Elle provient des formes S. et est représentée par les antigènes O. correspondants (BOIVIN.) Dans certaines souches, particulièrement virulentes, cette endotoxine est représentée par les antigènes O. et Vi.

La nature de ces deux antigènes est lipido-glucidique, dont la partie polysaccharide est un haptène, c'est-à-dire précipitable par le sérum correspondant.

L'endotoxine a été préparée à l'état de pureté par trois méthodes : précipitation par l'acide trichloracétique (BOIVIN), digestion par la trypsine (RAYSTRICK et TOPLEY), séparation par le diéthylène-glycol (MORGAN). Bien qu'il ne soit pas de nature protéique, l'antigène glucido-lipidique se montre aussi puissant antigène que la bactérie totale dont il provient. Cet antigène O. a une certaine spécificité due à un facteur antigénique qu'on peut retrouver chez plusieurs microbes. Ainsi par exemple le para A. porte les facteurs I et II, le para B. et le bacille d'AERTRYCKE les facteurs I, IV et V, le para C. les facteurs VI et VII, le typhique et le bacille de GAERTNER le facteur IX (ceci n'est toujours vrai que pour les formes S., les formes R. donnant naissance, en tant qu'antigène somatique, à un anticorps commun à tous les *Salmonella*). Cette spécificité des facteurs antigéniques ne se limite pas seulement aux phénomènes d'agglutination et de précipitation, mais trouve une expression dans les expériences d'immunologie : Les souris vaccinées, soit avec l'antigène glucido-lipi-

dique du bacille d'AERTRYCKE, soit avec celui du para B., résistent également bien à l'infection expérimentale par un bacille d'AERTRYCKE virulent, alors que ne résistent aucunement des animaux vaccinés avec l'antigène provenant soit du bacille de GAERTNER, soit du bacille d'EBERTH, soit du bacille de SHIGA.

La nature glucido-lipidique de l'endotoxine s'oppose aux exotoxines qui sont de nature protéique. D'après BORVIN, l'endotoxine est thermostable et ne se détoxifie pas, tandis que l'exotoxine est thermolabile et se détoxifie donnant les anatoxines type G. RAMON. Cette endotoxine précipite en toutes proportions par les anticorps correspondants alors que les exotoxines ne précipitent que lorsque se trouvent réalisées des proportions précises de neutralisation ou de saturation. GRASSET aurait pu néanmoins préparer une endo-anatoxine typhique, grâce à une méthode que nous retrouverons.

Quant aux antigènes H., ils proviennent des flagelles; leur nature chimique n'est pas précisée; on suppose qu'elle est protéique. Ils n'ont pas d'importance quant à la virulence et le pouvoir vaccinant de la bactérie. Néanmoins l'anticorps H. agissant comme facteur d'immobilisation pourrait jouer un certain rôle.

Nous verrons plus loin que les progrès réalisés dans la pratique vaccinale et sérothérapique, grâce à ces belles recherches, ont été plus apparents que réels.

Nous dirons peu de chose des **autres méthodes de laboratoire**; elles ont une valeur inégale et un intérêt pratique médiocre. Nous les diviserons en deux groupes :

1° *Procédés directs* : ils cherchent le germe infectant en dehors du sang :

- ponction des taches rosées (NEUFELD) tombée en désuétude;
- ponction de la rate dangereuse et abandonnée;
- coproculture, infidèle quant au diagnostic; non applicable à la clinique; intéressante au point de vue épidémiologique;
- biliculture, après tubage duodénal; elle a un grand intérêt pour le dépistage des porteurs de germes (M. CHIRAY) que nous ne pouvons envisager ici;
- la recherche du bacille dans les urines est relativement facile mais inconstante (50 % des cas) et souvent très tardive sauf en cas de complication urinaire;
- la recherche des bacilles dans le pus, les produits d'expectoration, le liquide céphalo-rachidien a un grand intérêt au cours des

complications typhiques; cette recherche demande les mêmes précautions que l'isolement des germes du sang.

2° *Procédés indirects* : ou recherche des réactions de l'organisme vis-à-vis des bacilles typho-paratyphiques :

a) *Dans le sang* : Nous citerons la recherche de la sensibilisatrice spécifique de WIDAL et LE SOURD, la recherche et la mensuration du pouvoir opsonique du sérum de peu d'intérêt. Nous insisterons plus sur la *numération et la formule* sanguines au cours de la fièvre typhoïde : *il y a leucopénie* qui s'oppose à la leucocytose de la plupart des septiciemies; *il y a mononucléose* avec absence des éosinophiles; ces caractères disparaissent lors des complications suppurées de l'affection; en définitive on peut dire qu'elle a une certaine valeur indicatrice.

b) *Dans les urines* : Nous rappellerons le syndrome urologique de ROBIN :

La *diazo-réaction d'Erlich* serait positive dans 97 % des cas de dothientérie; elle devient positive à partir du 6^e jour et le reste pendant toute la durée de la maladie; sa disparition annoncerait la défervescence; sa persistance malgré la chute de la température devrait faire craindre une rechute ou une complication. Elle aurait donc une certaine valeur pronostique; par contre sa valeur diagnostique est discutable car elle serait positive au cours d'autres affections : granulie, tuberculose pulmonaire, rougeole, grippe, etc. Néanmoins, si elle est négative à plusieurs reprises du 5^e au 10^e jour de la maladie elle constituerait un argument contre la fièvre typhoïde.

La réaction de Moriz-Weisz aurait la même valeur.

Ces deux réactions sont basées sur l'existence dans les urines de certaines composées aromatiques éliminées au cours des maladies typhoïdes; ils appartiendraient pour LOEPER au groupe des Imidazols nés des altérations mêmes des organes et surtout de la paroi intestinale.

c) *Réactions « in vivo » par injection de toxines spécifiques* : Nous ne ferons que les citer :

- spléno-diagnostic de Vincent, peu pratique;
- ophtalmo-réaction de Chantemesse, dangereuse;
- cutiréaction, inconstante;
- intradermo-réaction, infidèle à cause de la difficulté qu'on a à obtenir une toxine pure d'activité fixe.

CONSIDÉRATIONS PRATIQUES ACTUELLES SUR LE TRAITEMENT DES MALADIES TYPHO-PARATYPHOÏDIQUES

« Il pourrait paraître un peu puéril de parler actuellement du traitement de la fièvre typhoïde depuis que grâce aux travaux de CHANTEMESSE, WIDAL et VINCENT la vaccination antityphoïdique a rendu de plus en plus rares les cas de fièvre typhoïde » (RATHERY), depuis aussi que les mesures d'hygiène ont pénétré jusque dans la plus petite communauté rurale. Malheureusement, la vaccination antityphoïdique n'est pas obligatoire; si en passant par les grandes écoles et le service militaire presque tous les hommes sont vaccinés, il n'en est pas de même pour les femmes. D'autre part, beaucoup de sujets ne se font pas revacciner et on ignore encore la durée exacte de l'immunité acquise par la vaccination; elle peut être de quatre ans, elle est parfois plus brève, souvent bien plus longue; c'est ainsi que l'Institut Pasteur la fixe prudemment à un an. L'on sait aussi qu'il existe des sujets réfractaires à la vaccination ou tout au moins à immunité très courte (quelques mois) qui peuvent faire une fièvre typhoïde pas forcément bénigne, puisqu'il s'agit de sujets particulièrement sensibles à l'infection. La vaccination ne peut toujours mettre à l'abri d'une infestation massive comme on peut en voir après ingestion de coquillages crus.

« On peut se demander enfin si, au cours de nouvelles grandes épidémies, comme il en arrive parfois, l'immunisation serait suffisante... Toutes ces raisons justifient l'étude de la thérapeutique de la fièvre typhoïde. Le médecin praticien en aura encore

sûrement à traiter, fût-ce des cas aberrants chez des non-vaccinés. Or, il ne faut pas oublier qu'il s'agit d'une maladie très grave qui comporte une mortalité moyenne de 12 %. » (RATHERY.)

« Nous ne possédons aucun traitement valable contre la fièvre typhoïde... A lire le nombre des travaux consacrés aux maladies infectieuses, on serait tenté de croire que nous sommes fortement armés contre la plupart d'entre elles et qu'on n'en devrait jamais mourir. La réalité est malheureusement moins brillante. On a tendance à ne publier que les réussites; mais tantôt pour ne pas être taxé de septicisme, tantôt pour ne pas froisser certaines convictions et ne pas décourager les chercheurs, on fait le silence sur les échecs. » (LEMIERRE.)

« On ne peut manquer d'opposer la simplicité actuelle de la médication antityphoïdique — et cela à l'époque de la vaccinothérapie, de la sérothérapie, de la chimiothérapie — aux multiples essais qui jadis eurent pour but de réaliser l'antiseptie générale avec le mercure, l'acide salicylique et la quinine et, surtout, l'antisepsie intestinale : on vit BOUCHARD prôner le charbon porphyrisé, VULPIAN le salicylate de bismuth, DUJARDIN-BEAUMETZ le sulfure de carbone, RONBACH la naphthaline... En fait, de tous ces agents désinfectants, et de bien d'autres, aucun n'a résisté à l'épreuve du temps. Seule, parmi les anciennes méthodes, la balnéation, instituée par BRAND, a subsisté au prix de l'abandon de sa rigueur primitive. Ni l'identification de l'agent pathogène, ni les moyens de diagnostic bactériologique, ultérieurement mis en œuvre et, qui signent la période moderne de l'histoire de la maladie typhoïde, n'ont conduit à la découverte d'une méthode de traitement vraiment spécifique. Par contre on sait tout ce qu'on leur doit dans la prévention de la maladie réalisée par la vaccination et les mesures d'hygiène préventives. » (SAVY.) La vaccination antityphoïdique, *exclusivement par voie sous-cutanée*, à condition de comporter un nombre suffisant d'injections et d'être périodiquement ravivée par une injection de rappel met à l'abri de la fièvre typhoïde. (LEMIERRE.) C'est pourquoi « ce traitement prophylactique doit être mis au début de toute étude sur la thérapeutique de la fièvre typhoïde. » (RATHERY.)

TRAITEMENT PROPHYLACTIQUE

Ce traitement est réalisé par certaines mesures d'hygiène et par la vaccination préventive. Nous ne dirons rien des mesures d'hygiène publique et privée qui n'ont bénéficié d'aucun progrès actuel. On sait que ces mesures de prophylaxie collective ont abaissé considérablement la morbidité et la mortalité typhoïdiques en France. Il est certain cependant que leur généralisation systématique se heurte à bien des difficultés matérielles et trop souvent à l'indifférence que leur opposent les populations menacées. C'est pourquoi la prophylaxie individuelle par la vaccination préventive reste indispensable, et constitue notre meilleure arme prophylactique. Nous nous étendrons longuement sur cette dernière.

Nous étudierons rapidement la vaccination par voie buccale, laissant de côté les autres tentatives de vaccination par voie intra-dermique, intra-veineuse, etc., puis nous envisagerons complètement la vaccination par voie sous-cutanée, la seule qui donne une sécurité quasi absolue.

I. — Vaccination par voie buccale

Cette méthode, séduisante pour l'esprit, acceptée plus volontiers par le public, évitant les réactions désagréables, d'une inocuité absolue est, pourtant, d'une efficacité douteuse. J. COURMONT et RONCHAIX la proposèrent, BESREDKA surtout s'en est fait le propagateur. Il existe deux types principaux de vaccin par voie buccale, que nous ne ferons

que mentionner : l'entéro-vaccin Lumière et le Bilivaccin de Besredka.

Cette méthode a connu un engouement considérable qui n'est pas justifié par les résultats obtenus. Le vaccin n'est pas toujours absorbé, et il est difficile de savoir quelle quantité d'antigène aura traversé la barrière intestinale pour impressionner l'économie. La durée de l'immunité ainsi conférée étant inconnue, l'inocuité de la méthode permet néanmoins de répéter la vaccination tous les ans et au besoin tous les six mois.

Cette vaccination est insuffisante et donne une fausse sécurité; malgré cela elle trouve encore des partisans convaincus. Elle ne peut être mise en parallèle avec la vaccination par la voie sous-cutanée, la seule qui soit sûre. Néanmoins elle apporte un appoint prophylactique non négligeable parce qu'elle vit surtout des contre-indications de la voie sous-cutanée, et on doit la réserver uniquement aux sujets qui ne peuvent bénéficier de cette méthode. Nous verrons plus loin que le nombre de ces sujets est infime et que la vaccination par voie sous-cutanée n'a pratiquement pas de contre-indication définitive.

II. — Vaccination par voie sous-cutanée

Il nous semble superflu d'insister sur l'utilité et l'efficacité de la méthode, l'accord étant unanime sur ces points. La vaccination est entrée largement dans la pratique, et nul doute qu'il ne faille l'étendre de plus en plus surtout dans les milieux mêmes où la contamination s'observe avec le plus d'intensité : hôpitaux, écoles, toutes collectivités, voyageurs, etc. « Vacciner préventivement contre la fièvre typhoïde, ce n'est pas seulement préserver le vacciné, c'est empêcher qu'il ne devienne un foyer d'infection pour ses semblables. C'est alors même que le germe typhoïde n'a pu être détruit dans les excréments qui le contiennent ni pendant le trajet parcouru pour arriver à un organisme sain, s'opposer à sa multiplication dans un terrain propice. » (ACHARD.) La variole a disparu grâce à la vaccination; c'est dans la vaccination préventive qu'il est légitime de placer nos espoirs de voir disparaître la fièvre typhoïde. Il est dommage qu'on ne vaccine pas tout le monde de crainte d'échecs, de réactions vaccinales, de contre-indications vaccinales. Ces craintes sont mal justifiées et échecs et accidents sont infimes si la vaccination est correctement pratiquée. C'est ce que nous allons essayer de démontrer en étudiant successivement :

- les indications et les contre-indications de la méthode;
- les différents vaccins que nous possédons, les doses vaccinales et les injections de rappel;
- les incidents de la vaccination;
- les échecs de la vaccination et leurs causes.

1^o *Indications et contre-indications de la vaccination*

Nous donnerons tout d'abord les contre-indications classiques. Elles sont exceptionnelles et peuvent être classées en deux groupes :

— contre-indications temporaires : ne jamais vacciner des sujets en imminence de maladie aiguë ou atteints de maladie aiguë; ne pas vacciner les surmenés, les malades atteints d'une cardiopathie mal compensée, d'un état fébrile quelconque, d'anémie, etc. Choisir une période où l'état de santé du sujet est satisfaisant;

— contre-indications permanentes : d'une façon générale, ne pas vacciner les diminués, les amoindris; interroger et examiner minutieusement les sujets, la vaccination pouvant réveiller une ancienne infection. En fait, contre-indications rares, limitées aux maladies organiques graves : tuberculose évolutive sous toutes ses formes : c'est une contre-indication formelle; chez le nourrisson, il y a intérêt de faire, avant la vaccination, une cuti-réaction à la tuberculine; on sait, qu'en dehors de la tuberculose évolutive, une cuti-réaction positive au cours de la seconde enfance n'est pas une contre-indication si l'état général est bon et si l'enfant n'a eu aucun signe d'évolution depuis plusieurs mois; chez un ancien tuberculeux aux lésions éteintes et consolidées il y a intérêt de tâter d'abord prudemment le terrain par une première injection minime, quitte à réaliser ensuite l'immunisation en 4 et au besoin 5 injections, ce qui est très profitable comme nous le verrons.

En dehors de la tuberculose, les pleurésies chroniques, l'artériosclérose et l'aortite, la myocardite, l'endocardite non compensée, le diabète consomptif, la néphrite chronique, les hémopathies (purpura chronique, hémogénie, etc.) constituent également des contre-indications formelles. L'albuminurie de fai-

ble taux, sans trouble de la fonction rénale, autorise la vaccination, ainsi que la syphilis, en dehors des périodes d'accidents, et la grossesse.

L'âge ne comporte pratiquement pas de contre-indication : les enfants la supportent admirablement; après 40 ans on étudiera l'appareil cardio-vasculaire avant de vacciner. On a vacciné des sujets de 70 ans, sans inconvénient. La notion d'une fièvre typhoïde antérieure ne doit pas empêcher la vaccination triple, car le sujet est susceptible de faire une paratyphoïde A ou B; il se produit bien une certaine immunité de groupe mais suffisante seulement pour protéger le sujet contre le bacille de la première atteinte et ne le mettant nullement à l'abri d'une atteinte par les autres bacilles typhoïdiques.

Doit-on vacciner en période épidémique? Certes oui, et les médecins qui croient le contraire — parce que soi-disant la fièvre typhoïde peut revêtir une forme particulièrement grave chez le sujet incomplètement vacciné — sont dans l'erreur la plus absolue. Au cours d'épidémies, et en milieu familial, on doit vacciner les personnes qui ne le sont pas, et faire une injection de consolidation si la vaccination date déjà de quelque temps.

Bien que la F. T. soit, classiquement, rare et bénigne avant la puberté, néanmoins il est utile de préserver l'enfant de cette maladie qui constitue encore un chapitre important de sa pathologie. Autrefois on ne vaccinait pas l'enfant avant 5 ou 6 ans; en fait on le fera le plus tôt possible; il est désirable que dès la seconde ou troisième année les enfants soient vaccinés contre la F. T. qui existe à cet âge et est même très grave.

Cette vaccination précoce se justifie également par la possibilité de profiter aussi des avantages de la vaccination associée, qui donne une meilleure immunité. Cette vaccination ne doit être pratiquée que sur l'avis du médecin et avec l'assentiment des parents. « Il y a lieu de faire une propagande active pour éclairer les familles sur les dangers réels de la F. T., même dans l'enfance, et sur les avantages de la vaccination. Les principales résistances ne viennent pas seulement des familles mais, également, du corps médical qui n'est pas universellement acquis au principe de la vaccination systématique

des enfants. » (J. CATHALA.) On peut même vacciner le nourrisson, notamment en milieu contaminé ou si l'on a des raisons de supposer l'enfant particulièrement exposé à contracter cette affection. (R. CLÉMENT.) Nobécourt conseille de pratiquer les inoculations immunisantes dès la deuxième semaine de la première année.

Arrivés au terme de cette étude nous pouvons dire que réserver la vaccination aux seuls sujets robustes constitue une erreur, car les individus débiles ou atteints d'affections chroniques sont exposés à faire des F. T. graves par elles-mêmes ou par leur répercussion sur l'état antérieur. Si l'on prend certaines précautions, que nous verrons plus loin, si l'on choisit convenablement le moment de la vaccination, on peut dire que la seule véritable contre-indication de la vaccination est fournie par une importante diminution de la valeur fonctionnelle du rein, soit qu'il s'agisse d'une hématurie ou d'une poussée récente de néphrite aiguë, soit que l'on constate des troubles chroniques importants, albuminurie supérieure à 1 gr., azotémie dépassant 50 centigr., etc.

La vaccination est, jusqu'ici, facultative; c'est donc au médecin qu'incombe le rôle de persuader son entourage, ses malades et de faire une propagande active en faveur de cette méthode.

2° Les vaccins et leurs doses, les injections de rappel

Il existe un grand nombre de vaccins. Nous n'étudierons ici que les vaccins préparés par l'Institut Pasteur de Paris.

Nous rappellerons avant cette étude les recherches suscitées par la découverte de la dissociation antigénique des *Salmonella*. Expérimentalement les antigènes glucido-lipidiques utilisés à doses vaccinales ont un pouvoir protecteur net. La toxicité de ces antigènes est grande, et ce fait rend très délicate leur application à la vaccination humaine. D'autre part, on peut se demander si ces antigènes, qui paraissent représenter la plus grande partie de l'endotoxine typhique, s'avèreront à l'usage aussi parfaitement immunisants que le corps bactérien total lui-même. En effet, la mise en évidence de l'antigène Vi. avait conduit Félix et ses collaborateurs à considérer toute émulsion vaccinale, ne contenant pas ce facteur, comme dépourvue d'efficacité. Cette assertion allait manifestement contre une évidence consacrée par des

longues années d'expérience. Nul en effet ne songe plus actuellement à nier l'efficacité de la vaccination classique et les travaux ultérieurs de FÉLIX et BHATNAGAR ont permis de constater que l'introduction dans les émulsions vaccinales, de souches riches en antigène Vi., ne faisait pas apparaître l'anticorps correspondant dans le sérum des vaccinés. La notion de l'antigène a été peu féconde pratiquement et n'a apporté encore aucune modification au vieux principe de préparation des vaccins : *utiliser une souche parfaitement lisse et de virulence élevée.*

Toutefois, des travaux commencés en 1926 et encore poursuivis de E. GRASSET, sur les dérivés antigéniques des bacilles typho-paratyphiques, ont montré à l'auteur qu'en soumettant des émulsions concentrées, chauffées à 58°, de bacilles typhiques d'un pouvoir antigénique sélectionné — type Vi — à un procédé d'extraction par congélations répétées, on obtient un produit soluble contenant les principes antigéniques de l'émulsion originale. Par l'action combinée du formol à 5 p. 1.000 et de la chaleur, on obtient après six semaines d'étuve à 38°, un antigène atoxique, ayant conservé néanmoins ses caractères antigéniques originels que l'auteur appelle « endo-anatoxine typhique ». Celle-ci confère à l'animal d'expérience, tel que la souris, une haute protection envers l'injection d'épreuve intrapéritonéale de doses mortelles multiples de bacilles typhiques du type Vi. ou O. Des vaccinations humaines effectuées dès 1933 montrèrent que l'endo-anatoxine peut être injectée sans inconvénient chez des sujets de tout âge, depuis le nourrisson jusqu'au vieillard de 80 ans.

Les réactions bénignes observées chez une faible proportion de sujets ne sont que rarement accompagnées (moins de 1 0/00) d'une élévation de température ne dépassant qu'exceptionnellement 38°. Des statistiques portant sur plus de 500.000 sujets avec des sujets témoins montreraient que la mortalité et la morbidité par F. T. sont tombées dans des proportions considérables. Nous possédons peut-être en cette méthode un nouveau procédé de vaccination dont l'efficacité sera supérieure à nos procédés habituels et dont le temps seul fera la preuve.

L'Institut Pasteur délivre deux grands types de vaccins :

— *vaccin triple antityphoïdique et antiparatyphoïdique A et B (dit T. A. B.).* C'est une suspension dans l'eau physiologique à 8 0/00 des trois bacilles typhiques stérilisés par chauffage d'une heure à 56°.

1 cc. contient 1 milliard 800 millions de bacilles d'Eberth,
1 milliard 200 millions de bacilles para. A,
1 milliard 200 millions de bacilles para. B.

Les doses sont les suivantes :

- adulte : 3 injections à 7 jours d'intervalle, la première de 1 cc., les deux autres de 2 cc.;
- au-dessous de 15 ans : 3 injections à 7 jours d'intervalle, la première de 1/2 cc., les deux autres de 1 cc.;
- de 3 à 11 ans : 3 injections à 7 jours d'intervalle, la première de 1/4 de cc., la seconde de 1/2 cc., la troisième de 3/4 de cc.

Au bout de un an ou en période épidémique, injection de rappel de 1 cc. 1/2 chez l'adulte, de 1 cc. chez l'enfant. Nous verrons plus loin les modifications qu'on pourra apporter à ces doses;

— *les vaccins associés*. La méthode des vaccinations associées offre le double avantage de réaliser par une seule série d'injections vaccinales l'immunisation active contre diverses maladies et rendre plus efficace l'immunité ainsi conférée, en augmentant le pouvoir immunisant de chacun des vaccins, et en diminuant la somme des réactions propres à chacun d'eux. L'idéal serait de réaliser sur une large échelle cette vaccination triple — antidiphtérique, antitétanique, antitypho-paratyphoïdique — dès le courant de la seconde année. Voici les doses de cette association :

- de 16 à 18 mois : 4 injections :

la première contient : 1 cc. d'anatoxine tétanique,

1 cc. d'anatoxine diphtérique,

2/10 de cc. de T. A. B. contenant 4 milliards par cc.

la seconde, un mois plus tard, contient :

1 cc. d'anatoxine diphtérique,

1 cc. 1/2 d'anatoxine tétanique,

4/10 de cc. de T. A. B. ou 2 milliards de germes.

la troisième, trois à six mois plus tard :

2 cc. d'anatoxine diphtérique,

1 cc. 1/2 d'anatoxine tétanique,

6/10 de cc. de T. A. B., ou 3 milliards de germes.

la quatrième, à 5 ans (injection de rappel) :

2 cc. d'anatoxine diphtérique,

1 cc. 1/2 d'anatoxine tétanique,

1 cc. de T. A. B., ou 4 milliards de germes.

— de 5 à 13 ans : 3 injections espacées de 15 à 21 jours chacune :

la première : 1 cc. d'anatoxine diphtérique,

1 cc. d'anatoxine tétanique,

1/2 cc. de T. A. B.

la seconde : 1 cc. de chaque vaccin.

la troisième : identique à la seconde.

— adultes : 3 injections espacées de 15 à 21 jours chacune :

la première : 1 cc. d'anatoxine diphtérique,

1 cc. d'anatoxine tétanique,

1/2 cc. de T. A. B.

la seconde : 2 cc. d'anatoxine diphtérique,

1 cc. 1/2 d'anatoxine tétanique,

1 cc. de T. A. B.

la troisième : identique à la précédente.

Il faut savoir que l'anatoxine tétanique ne donne pas des réactions aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant; l'anatoxine diphtérique donne des réactions faibles chez l'enfant, des réactions fortes chez l'adulte. Il est donc recommandable de faire la vaccination triple chez l'enfant et, chez l'adulte non exposé au contagion diphtérique, la vaccination double antitypho-paratyphoïdique et antitétanique. Il faut savoir également que l'immunité obtenue avec n'importe quel vaccin est fonction non seulement des doses introduites, mais, également, du nombre des injections et, dans une certaine mesure, des intervalles qui les séparent. « Il y a intérêt à faire des injections multiples, la réduction du nombre des injections étant la cause la plus fréquente des échecs », écrit le Professeur LEMIERRE, qui conseille

de revenir à quatre injections. De toute façon on devra en faire au moins trois dont voici les doses pour le vaccin T.A.B. de l'Institut Pasteur :

- de 18 mois à 3 ans : 2/10 de cc. (800 millions de germes); 4/10 de cc. (1.600 millions de germes); 6/10 de cc. (2.400 millions);
- de 3 à 7 ans : 3/10 de cc. (1.200 millions de germes); 6/10 de cc. (2.400 millions de germes); 9/10 de cc. (3.600 millions);
- de 7 à 12 ans : 4/10 de cc. (1.600 millions); 6/10 de cc. (2.400 millions); 8/10 de cc. (3.200 millions); 1,2 cc. (4.800 millions);
- de 12 à 16 ans : 1/2 cc. (2 milliards de germes); 3/4 de cc. (3 milliards); 1 cc. (4 milliards); 1,5 cc. (6 milliards);
- chez l'adulte : 1 cc., 1,5 cc., 2 cc.

Chaque injection sera espacée de 12 à 15 jours au minimum. Pour certains auteurs il y aurait même intérêt de les espacer de 21 jours. Cette méthode offre également l'avantage d'éviter de vacciner si le sujet présentait par hasard, lors de la durée de la vaccination, une affection intercurrente quelconque, et de lui permettre en plus de choisir le moment qui ne gêne pas ses occupations. Ce n'est que si l'on est pressé — épidémie, départ du sujet dans un pays infesté, etc. — qu'on les espacera de 8 jours. Ce n'est, également, que si l'on est complètement pris par le temps qu'on aura recours à une injection unique.

A défaut de test précis permettant de mesurer le degré réfractaire conféré par la vaccination, ce n'est qu'en procédant comme précédemment qu'on sera au maximum à l'abri de toute surprise désagréable.

La question des injections de rappel pose un problème encore non résolu à l'heure actuelle, celui de la durée de l'immunité ainsi conférée et celui de la périodicité des vaccinations et revaccinations. C'est un problème important pour la diffusion et la généralisation de ce moyen prophylactique qui ne peut être résolu par les méthodes de laboratoire; seules les recherches cliniques apporteront des conclusions valables.

Certains faits sont néanmoins acquis : les vaccinations pratiquées pendant la dernière guerre ont conféré une immunité spécifique qui de nos jours n'est pas encore éteinte complètement, et l'on peut dire que la durée de l'immunité vaccinale est bien plus grande qu'on le croit habituellement.

TANON, ROCHAIX et CAMBESSEDES, en comparant les épidémies lyonnaise (1928) et parisienne (1933), notent une prédominance nette de l'affection pour le sexe féminin qui échappe à peu près à la vaccination, tandis que presque tous les hommes sont vaccinés lors de leur service militaire : 1.242 femmes contre 806 hommes à Lyon, 185 femmes contre 112 hommes à Paris; la prédominance pour le sexe féminin apparaît ou s'accroît vers la 20^e année : 20 femmes et 21 hommes à Paris entre 16 et 20 ans, 30 femmes et 9 hommes de 21 à 25 ans, 36 femmes et 9 hommes de 26 à 30 ans; le nombre des femmes atteintes à Lyon est le triple de celui des hommes entre 41 et 50 ans, et le double entre 51 et 60 ans. Ces faits prouvent dans une certaine mesure la longueur de la durée de l'immunité vaccinale. Cette durée est proportionnelle à l'intensité et la qualité de l'immunisation; toute méthode qui la renforce — vacciner à un âge jeune, vaccinations associées, nombre suffisant d'injections, espacement convenable des injections, qualité de l'antigène — la rendra également plus longue.

On sait également que l'immunité ne s'établit solidement que passée la première année : la majorité des F. T. des vaccinés se voit au cours de la première année qui suit la vaccination : 83,7 % pour MELNOTTE, 74 % pour MONTEL, 90 % pour DOPTER contre 10% répartis au cours des années suivantes, et RATHERY et MATHIEU écrivent : On ne peut qu'être frappé du nombre des cas de F. T. qui se sont déclarés moins d'un an après la vaccination; passée la première année l'efficacité de la vaccination paraît augmenter rapidement.

Nous avons déjà rappelé que la dothientérie, maladie de tous les âges, est exceptionnelle chez le nourrisson, rare chez l'enfant, se rencontre surtout au début de l'âge adulte pour redevenir rare à la fin de celui-ci et exceptionnelle au cours de la vieillesse. Tous les auteurs sont d'accord pour conseiller la vaccination dès l'âge de 2 ans, la F. T. n'étant pas rare à cet

âge (889 cas de 1 à 15 ans contre 657 de 16 à 30 ans). Une injection de rappel cinq ans après et une seconde cinq ans plus tard permettraient d'arriver sans encombre à l'âge adulte. D'autres auteurs revaccinent vers 10 et 20 ans. Il serait utile de refaire une injection vers 30 et 40 ans avec les précautions d'usage, l'injection vaccinale commençant à être moins bien supportée à partir de cet âge.

3° Incidents et accidents de la vaccination

Les incidents graves se verraient surtout si l'on utilise une dose forte de vaccin injectée en une seule fois. En effet chez les sujets fatigués, débiles, chez qui on craint une réaction forte, on aura intérêt de commencer par une faible dose de vaccin, 1/10 à 1/4 de cc., et continuer ainsi la vaccination par petites doses, en espaçant au maximum les injections, ce qui au lieu de nuire à l'immunisation la renforce au contraire. Si la première injection ou l'injection suivante ont donné une réaction forte, on diminuera la dose de l'injection suivante, quitte à faire une injection supplémentaire afin que le sujet reçoive la dose totale de vaccin correspondant à son âge. Certains auteurs mêmes (COFFIN, REYNARD) conseillent de diluer la dose vaccinale dans une quantité égale de sérum physiologique isotonique. REYNARD rapporte dans sa thèse qu'au cours de son service militaire il a vacciné 60 soldats, chez lesquels on avait cru trouver une contre-indication vaccinale, sans noter le moindre incident et sans que ces vaccinés arrêtaient leurs occupations, alors que les sujets sains vaccinés avec la méthode habituelle avaient dû être dispensés de service; il a également vacciné sans incident des sujets atteints de tuberculose non évolutive, d'urticaire à répétition, des sujets en pleine infection aiguë, sans avoir le moindre ennui.

Nous classerons les réactions vaccinales en trois groupes :

réactions communes : douleur locale contusive quelques heures après l'injection; au plus, rougeur plus ou moins marquée, parfois d'aspect pseudo-lymphangitique, petite tuméfaction sensible au toucher, douleur à la mobilisation de l'épaule. Ces phénomènes locaux disparaissent rapidement (24 à

48 heures) et spontanément; ils s'atténuent considérablement par les pansements humides chauds; ils peuvent s'accompagner de phénomènes généraux, peu intenses habituellement, débutant quelques heures après l'injection, et disparaissant en 24-36 heures : vague malaise général avec céphalée, courbature, anorexie, montée thermique à 38°-38°5, exceptionnellement vomissements. Ces accidents sont négligeables si l'injection a été faite dans le tissu cellulaire sous-cutané, et non dans le derme, si l'on a vacciné le soir, si l'on a prescrit un dîner hydrique, un coucher précoce et un régime lacto-végétarien le lendemain. Ces incidents sont d'autant plus faibles que le sujet est plus jeune : l'enfant fait des réactions plus précoces et moins vives et, malgré la facilité avec laquelle il fait de la fièvre, sa température monte moins que celle de l'adulte, sa douleur est moindre et il n'accuse pas d'impotence fonctionnelle bien appréciable; ces faits militent en faveur de la vaccination précoce. Les incidents sont toujours moindres au cours des réinjections. Les réactions seraient par contre vives chez les anciens typhiques;

— *réactions plus vives* : elles se rencontrent surtout chez les émotifs. Ce sont : frissons, vomissements, diarrhée, tachycardie, tous signes dont le malade anxieux exagère l'importance. La température, exceptionnellement, monte à 39° et peut persister quelques jours, d'ailleurs sans dommage. Elle peut s'accompagner d'herpès. Une albuminurie transitoire se voit seulement chez les débiles rénaux;

— *réactions graves ou choc vaccinal* : dans les heures, parfois les minutes, qui suivent l'injection on note un état de choc impressionnant : frissons, température à 40°, céphalée vive, vomissements, dyspnée, anxiété, cyanose, tendance lipothymique, hypotension; par la suite on a pu parfois noter une anurie transitoire, une augmentation plus ou moins marquée de l'urée sanguine. Très exceptionnellement ces accidents se sont terminés par la mort, et l'autopsie n'a rien montré. « Ces accidents ont été signalés pendant la dernière guerre mais jamais dans la pratique civile chez le sujet étudié. » (LEMIERRE.) Ces accidents seraient d'ordre protéique banal et ne se verraient que chez des sujets prédisposés faisant des chocs identiques

avec d'autres antigènes; on peut se rendre d'ailleurs compte de la tolérance du sujet en faisant au préalable une intradermoréaction avec un antigène typhoïdique, et si celle-ci est positive ou intense on diminuera la dose à injecter. La technique des injections multiples et fractionnées mettrait à l'abri de ces accidents.

Quant aux accidents véritables de la vaccination, ils sont tout à fait exceptionnels : on a signalé des néphrites aiguës avec atteinte fonctionnelle rénale fugace; de l'hémiplégie, des monoplégies, de l'épilepsie, des états méningés, de la paralysie ascendante aiguë, de la névrite et de la polynévrite, des paralysies oculaires, de la confusion mentale, des troubles psychiques divers, des vertiges labyrinthiques; du subictère au milieu d'une réaction générale de l'organisme sans trouble grave de la fonction hépatique et fugace; des accidents cutanés : herpès, érythème, polymorphe bulleux, transitoires; des accidents sanguins : purpura hémorragique, agranulocytose, hémorragie intestinale; des crises douloureuses abdominales; de la polyarthrite. En fait la majorité des accidents sont des réveils d'anciennes affections.

Ces accidents vaccinaux sont infimes : 1 sur 100.000 vaccinés; ils doivent être connus mais que sont-ils par rapport aux bienfaits immenses de la vaccination? N'observe-t-on pas, et même avec une autre fréquence, des accidents aussi déplorables avec les arsenicaux? Ils doivent inciter à faire vérifier les indications et contre-indications des vaccinations et à utiliser la méthode la moins offensante. L'on peut dire sans crainte de démenti que, sauf inoculation chez un sujet atteint d'une affection méconnue, la vaccination est inoffensive; toute vaccination antityphoïdique pratiquée chez des sujets non tarés, convenablement examinés avant l'injection, doit être considérée comme sans danger.

4° Les échecs de la vaccination; les typhoïdes des vaccinés

La vaccination antityphoïdique, comme toutes les vaccinations préventives, peut être mise en échec et on a de temps à autre l'occasion d'observer des infections typhoïdes chez des

vaccinés : bien que ces faits soient rares, on peut constater soit des petites épidémies sans lendemain, soit des cas sporadiques isolés d'autant plus nombreux d'ailleurs que la région en cause est notoirement infestée. En effet, la cause de cette nouvelle atteinte est due le plus souvent à une contamination massive et multiple (ingestion de coquillages crus) survenant sur des terrains débilisés mais surtout mal vaccinés; elles sont vraiment exceptionnelles après vaccination triple (1 sur 7.000) correctement pratiquée; un peu plus fréquents si l'on s'est contenté d'une seule injection de vaccin; plus fréquents encore après vaccination orale.

Le bacille d'EBERTH se rencontre dans 87% des cas, le para B dans 9% des cas, le para A dans 4%.

Leur date d'éclosion après la vaccination est variable : de 45 jours jusqu'à 11 ans mais la majorité des cas se voient au cours de la première année qui suit la vaccination et généralement entre le sixième et septième mois.

Leur allure clinique est discutée. Pour certains auteurs elles seraient bénignes, les formes graves restant l'exception; leur durée courte ne dépassant pas 20 jours; les complications rares et en règle bénignes; la mortalité faible ne dépassant pas 4%.

Il est plus logique de penser, étant donné que pour des raisons encore ignorées la vaccination reste inefficace chez certains sujets, le défaut de vaccination étant dû au sujet lui-même et non pas au vaccin — si évidemment la vaccination a été correctement faite — que ces sujets feront une typhoïde identique, pratiquement, à celle des non-vaccinés, ni plus ni moins longue, ni plus ni moins grave; elles ont les signes de toute typhoïde; leur durée moyenne serait de 33 jours; les complications seraient aussi fréquentes : 12% des cas seraient bénins, 20% graves, non mortels, 56% d'intensité moyenne, 12% mortels; les séquelles identiques à toute typhoïde. « Chez les vaccinés il n'y a pas une typhoïde de forme particulière, d'évolution spéciale, de bénignité constante... La F. T. des vaccinés est semblable à celle des non-vaccinés. Il y a une typhoïde. » (MONTEL.) La majorité des typhoïdes des vaccinés, nous ne saurons trop le répéter, est due à des fautes de vacci-

nation. On ne peut demander à la vaccination une efficacité constante, car aucun mode de prémunition ne saurait donner un pourcentage de succès absolu. La majorité des échecs est due au fait que le sujet a été mal vacciné, soit parce qu'on a réduit le nombre d'injections, soit parce qu'on ne les a pas espacées suffisamment, soit parce qu'on n'a pas fait d'injection de rappel à temps. Il faut également savoir qu'il existe des sujets chez lesquels il est impossible de faire apparaître aucune immunité; le défaut d'immunité est dû au vacciné, et non au vaccin; des sujets ayant contracté la F. T. ont refait une F. T. due au même germe (cas de SALIMBENI), ce qui montre l'incapacité du sujet de se vacciner, même en faisant une dothientérie, réputée être une des maladies conférant la plus solide des immunités. On sait que l'apparition d'une paratyphoïde B chez un sujet ayant reçu la vaccination triple, n'autorise pas à conclure à un échec de cette vaccination : il n'y a pas un, mais des bacilles paratyphiques B; la vaccination n'est effective que contre la race ou les races des bacilles para B contenus dans le vaccin.

Nous ne pouvons donner, comme conclusion à ce long chapitre, que ces phrases du Professeur LEMIERRE : La vaccination antityphoïdique a fait d'une façon définitive la preuve de son efficacité. On doit l'utiliser systématiquement, au même titre que la vaccination antivariolique, et sans attendre l'apparition d'une épidémie. Seule la vaccination par voie sous-cutanée confère une immunité solide. Le nombre des injections vaccinales doit être autant que possible de quatre, convenablement espacées. Une seule ou même deux injections sont insuffisantes. La vaccination antityphoïdique doit être périodiquement renouvelée. L'efficacité de la vaccination par voie buccale est douteuse. Pratiquement elle doit être réservée aux sujets auxquels on est obligé de refuser le bénéfice de l'immunisation par voie sous-cutanée tout en sachant bien que ce n'est là qu'un pis-aller, ne conférant qu'une sécurité incertaine.

TRAITEMENT CURATEUR

Nous n'envisagerons ici que le traitement des typhoïdes non compliquées, qu'elles soient graves, bénignes ou d'intensité moyenne, qu'elles surviennent chez l'enfant ou l'adulte.

Avant d'ouvrir ce chapitre nous insisterons sur certains points — indispensables à notre avis — pour non seulement bien traiter un typhoïdique, mais également éviter de lui faire du mal par une thérapeutique intempestive et épargner au médecin enthousiaste bien des déboires. La F. T., comme beaucoup d'états infectieux graves en apparence, guérit spontanément, et il ne faut pas se presser de mettre cette guérison sur le compte d'une thérapeutique particulière. Une thérapeutique anti-infectieuse doit, pour faire la preuve de son efficacité, se montrer active d'une façon régulière, constante, rapide et entre les mains de tous les médecins qui l'appliquent correctement. Nous verrons plus loin ce qu'il faut penser de la chimiothérapie, de l'immunothérapie, des médications de choc et autres moyens thérapeutiques préconisés. Tous les auteurs nous conseillent d'éviter le plus possible les médicaments. « Nous ne donnerons ni urotropine, ni soufre, ni quinine; nous proscrirons le naphтол, le calomel, le salol, etc.; le pyramidon est dangereux car il peut donner du collapsus (HIRTZ) et la caféine pour CHANTEMESSE ne doit jamais être utilisée car elle forme avec la toxine typhoïdique un complexe redoutable; l'aspirine peut provoquer des phénomènes de collapsus: la fragilité du myocarde chez les typhoïdiques doit inciter le praticien à une extrême prudence au point de vue des médicaments; on évitera les préparations pilulaires, qui peuvent, en ne se dis-

solvant pas, pénétrer dans l'intestin et agir comme corps étranger. » (RATHERY.) Nous devons donc être sobres de médicaments pour combattre certains symptômes de la maladie, et nous cesserons leur administration dès que l'effet voulu est atteint; nous prescrirons les plus petites doses possibles; il n'est pas sans inconvénient d'intoxiquer son malade par la foule de médicaments inutiles que l'on recommande trop souvent.

La tachycardie au cours d'une maladie fébrile n'est pas nécessairement l'indice d'une défaillance du myocarde. Sa constatation ne commande pas de prescrire immédiatement au malade des tonicardiaques énergiques et de le cribler de piqûres. Des moyens simples, surtout si le malade n'est pas à un régime de famine, suffiront presque toujours. L'administration systématique préventive de cardiotoniques est une erreur.

Il n'est pas sans danger de cribler le typhique d'injections hypodermiques ou intra-musculaires. Les typhoïdiques ont la peau fragile et leurs téguments doivent être, non seulement l'objet de soins de propreté minutieuse, mais également on doit leur éviter tout traumatisme; on sera souvent désagréablement surpris de voir un abcès survenir à l'endroit d'une injection faite avec la plus grande minutie; on sait aussi que souvent les typhiques font pendant leur convalescence des abcès aux endroits d'anciennes injections médicamenteuses correctement faites.

La purgation, les grands lavements sont à proscrire; des laxatifs doux, des petits lavements à faible pression peuvent par contre parfois rendre des services. Nous verrons plus loin comment il faut envisager la psychrothérapie.

Comme VAQUEZ y a insisté le premier, « s'il est sans inconvénient, au cours d'un état fébrile de courte durée, qu'un sujet inappétent se contente de boire, maintenir un fébricitant à une diète sévère durant une maladie qui se prolonge est au contraire inopportun. Un typhique en pleine période d'état peut recevoir sans danger une *alimentation liquide substantielle* ». (LEMIERRE.) On évitera ainsi les amaigrissements squelettiques et les faims dévorantes de la convalescence. (RATHERY.) On a même décrit des fièvres d'inanition post-typhique. Ceci est encore plus vrai pour l'enfant qui a besoin non seulement d'une ration d'entre-

rien, mais également d'une ration de croissance, d'autant plus que sa croissance subit souvent une poussée, surtout à la défervescence ou à la convalescence. Il est aussi excessif de nourrir son typhique avec deux ou trois litres de lait, qui sont d'ailleurs rarement supportés.

Lorsqu'un typhique boit volontiers et n'a pas d'intolérance gastrique, la voie buccale est la seule à utiliser. Le goutte-à-goutte rectal, qui fatigue le malade et provoque des troubles intestinaux, de même que les injections sous-cutanées de sérums divers, qui lèsent les téguments et peuvent déterminer des escarres, sont d'un emploi illogique en pareil cas.

« En face d'une maladie infectieuse hautement fébrile ou prolongée, le rôle du médecin le plus difficile de tous consiste à se défendre et à défendre au patient contre les suggestions et les entreprises brouillonnes d'un entourage crédule et impatient. Il doit, tant que le diagnostic reste incertain, et souvent par la suite, savoir se limiter à une thérapeutique des symptômes et repousser toute intervention comportant un risque inutile ou un supplément de souffrance et d'anxiété. Le repos physique et moral du malade est la condition première de sa guérison. » (LEMIERRE.)

Certains auteurs mêmes poussent encore plus loin ce raisonnement et conseillent l'abstention thérapeutique totale au cours de la septicémie éberthienne, non seulement au cours des formes dites normales, mais également au cours des formes sérieuses et graves, parce que c'est dans ces dernières surtout qu'il faut être sobre de thérapeutique, sans s'hypnotiser ou s'angoisser au vu de symptômes qui paraissent alarmants. (AUDIBERT.)

Parmi toutes les thérapeutiques prônées, une seule fait l'unanimité de tous les médecins : c'est « la glace sur le ventre » ; avouons que c'est bien maigre par rapport au nombre incalculable des médicaments qui prétendent guérir les maladies typhoïdes.

Nous n'étudierons pas *l'Hygiène Générale du malade*, dont on sait l'importance, et qui doit être scrupuleusement observée. Nous étudierons successivement l'alimentation des typhi-

ques; la psychrothérapie; les quelques rares médicaments symptomatiques qu'on devra exceptionnellement utiliser; dans un chapitre d'ensemble, que nous intitulerons «Thérapeutiques d'exception», nous envisagerons les traitements qui prétendent guérir la dothientérie; nous terminerons par l'opothérapie et la vitaminothérapie, dernière venue dans notre arsenal thérapeutique. Dans un chapitre spécial nous étudierons enfin l'hémothérapie et la pathogénie des hémorragies typhoïdiques et du syndrome malin.

A. — L'alimentation des typhiques

L'alimentation des typhiques a passé par des points extrêmes : à la phase de diète hydrique absolue a succédé une phase de suralimentation non moins dangereuse. Actuellement nous sommes également éloignés de ces deux écueils, et s'il faut éviter à son malade les méfaits d'un jeûne prolongé on lui épargnera aussi une alimentation trop copieuse et trop précoce; nous tiendrons compte de la fragilité de l'intestin, de la déshydratation, de la dénutrition rapide, de l'âge de ces malades. Si tout le monde est d'accord pour préconiser l'hydratation chez le typhique, si tout le monde est d'accord pour proscrire les régimes de famine et l'alimentation solide, tous les médecins ne sont pas d'accord sur les modalités de ce régime et sur la reprise de l'alimentation à la convalescence. Certains autorisent aux typhiques fébricitants des farines, un jaune d'œuf, de la viande pulpée, de la gelée de viande, etc. D'autres se cantonnent aux boissons, lait, bouillon de légumes, jus de viande, jus de fruits. Certains autorisent une réalimentation précoce avant l'apyrexie complète, pour peu que la fièvre se prolonge; d'autres attendent trois jours d'apyrexie totale avant de réalimenter leur malade. Les deux dernières méthodes nous paraissent préférables : ce régime limité évite des déboires; bien que pauvre en apparence, il suffit à nourrir le malade en lui apportant tous les facteurs nutritifs indispensables à son entretien, à l'amener dans de bonnes conditions à la convalescence; cette réalimentation prudente évite les rechutes et les complications tout en conservant un bon état général.

L'hydratation est primordiale chez le typhique; elle entretient une diurèse abondante, et l'abondance des urines, même si elle est provoquée par des boissons, est d'un bon pronostic. On fera boire fréquemment le malade et par petites quantités à la fois. « L'inciter à boire et lui présenter la tasse chaque demi-heure; il ne la demandera pas. » (RATHERY.) Utiliser eaux minérales, limonade vineuse non gazeuse, décoctions de céréales, l'eau d'orge miellée, tisanes (queues de cerises, stigmates de maïs, etc.), sirops. Les donner froides s'il existe un état nauséux, sinon le malade les prendra comme il préfère. On les sucrera à volonté.

Il est inutile, si le malade a une bonne tolérance gastrique et boit abondamment, d'employer la voie parentérale. Si le malade boit difficilement ou vomit, le goutte-à-goutte rectal rendra des services; il faut savoir qu'il est parfois mal accepté, toléré ou supporté par le malade, surtout s'il existe de la diarrhée; il est contre-indiqué en cas d'incidents intestinaux ou péritonéaux. On pourra alors le remplacer, et seulement si le malade ne boit pas, par des injections sous-cutanées de sérum salé isotonique.

Le lait constitue un aliment important dans les régimes des typhiques; on le fera prendre par fractions de petit volume (125 gr. par heure); on le coupera d'eau; on le sucrera à volonté; on l'aromatisera avec café, thé, vanille, etc.; on pourra augmenter sa tolérance en ajoutant à chaque prise un peu de citrate de soude ou d'eau de chaux, s'il semble favoriser les fermentations; on pourra même ajouter un peu de chlorure de sodium si le malade le réclame; il sera pris froid ou tiède. Un litre à un litre et demi par jour suffisent. On pourra le remplacer en partie par du yoghourt ou du képhir N° 2. Si l'on ne possède pas du lait de bonne qualité on prendra du lait concentré hypersucré étendu de la quantité d'eau nécessaire. Il faut savoir que tous les typhiques ne supportent pas le lait et que les typhoïdes avec troubles gastro-intestinaux marqués ne sont pas justiciables du régime lacté. On se contentera alors des boissons, auxquelles on associera les autres éléments du régime.

Le bouillon ou consommé de légumes ou de céréales, con-

venablement préparés, constituent un élément précieux dans l'alimentation des typhiques.

On complétera ce régime en donnant une à deux cuillerées à soupe de *jus de viande crue* (mouton, cheval, bœuf) dans du bouillon de légumes passé, presque froid. « Plus la forme de fièvre typhoïde est grave, plus on donnera de jus de viande. » (RATHERY.)

On donnera enfin *des jus de fruits*, préparés au moment de l'emploi et largement sucrés. On proscrira le jus de fruits en bouteilles.

Si le malade n'a pas du délire on pourra lui donner un peu de champagne glacé.

La reprise de l'alimentation sera progressive et prudente. On attendra trois jours après que la température reste matin et soir au-dessous de 37° pour élargir ce régime qui est suffisant pour les besoins caloriques, vitaminiques du malade et qui satisfait largement sa faim. On donnera alors : le premier jour, un potage fait avec 8 gr. de farine ou 5 gr. de vermicelle. Le deuxième jour, deux potages. Le troisième jour, on double la dose de farine ou de vermicelle. Puis, en même temps qu'on réduit le lait et les boissons, donner de la purée de pommes de terre, de la marmelade de pommes sans pépins, des nouilles, des macaronis, du riz, des crèmes cuites. Vers le huitième jour, un œuf ou une petite noix de côtelette. Vers le dixième jour, de la viande, du poisson au court-bouillon, puis du jambon; le régime est normal le 15-20^e jour. Pendant cette reprise de l'alimentation, on devra se défier de l'appétit du malade, souvent impérieux et difficile à discipliner. « Le besoin de manger devient une véritable complication avec laquelle le médecin doit compter. » (ARNOULD.) « On ne doit point y céder aveuglément et il est prudent de prévenir l'entourage trop enclin à satisfaire, en dehors des prescriptions médicales, les véritables fringales du convalescent. Il importe de ne donner que des aliments aisément assimilables, non irritants pour le tube digestif, suivre attentivement la courbe thermique et le fonctionnement de l'intestin et prolonger pendant assez longtemps la surveillance de l'alimentation. » (PILLOD.) Il est bien entendu que, si la température s'élève un

jour, on remettra le sujet à la diète hydrique tant que la température ne redevient pas normale. (RATHERY.)

On sait que certains typhiques, après la défervescence, gardent un état subfébrile entre 37° et $37^{\circ}5$ et que lorsque un typhique est complètement guéri, sa courbe thermique passe par une phase d'hypothermie nettement inférieure à 37° . Tant qu'on n'a pas constaté cette phase d'hypothermie, on n'est pas sûr de la guérison complète et on doit craindre une rechute. Dans ce cas, AMBARD impose deux, trois ou quatre jours de diète hydrique absolue et obtient ainsi l'hypothermie qui semble bien être l'expression de la guérison définitive. Cette diète hydrique n'a aucun inconvénient puisque le malade a été convenablement nourri jusque-là. Si l'on répugne à la diète hydrique, on pourra commencer par changer l'alimentation : supprimer le lait, donner de l'eau sucrée, du jus de viande, du bouillon de légumes. Le lait est souvent la cause de la persistance de la température. (RATHERY, AMBARD, etc.) AMBARD revient tout récemment sur l'influence de la diète hydrique sur l'évolution de la fièvre typhoïde. Il note également des guérisons rapides, presque instantanées, de dothientérie après pertes de sang; dans deux cas il a vu la maladie cesser : 1) quelques heures après un avortement avec grosse perte de sang, 2) après une saignée de 350 cc.; il rapproche ces faits de l'abaissement de la température qui survient fréquemment après une hémorragie intestinale; souvent aussi, comme pour l'hémorragie intestinale, la température remonte et la maladie continue son cours. On ne peut, pour le moment, tirer une conclusion quelconque de ces faits.

Si, malgré la diète hydrique, la température persiste, on tentera quand même la réalimentation avec discrétion. On voit alors parfois se produire une légère élévation thermique sans qu'il s'agisse d'une rechute.

Dans les formes frustes, écourtées, légères, il ne faut pas se départir de ces règles si l'on veut être à l'abri des surprises désagréables.

Chez l'enfant, la reprise d'une alimentation plus substantielle pourra se faire plus tôt que chez l'adulte, dès qu'on pourra le faire sans danger, même si la température n'est pas tout à fait

normale, surtout s'il s'agit de certaines formes traînantes, si les symptômes abdominaux, l'état de la langue le permettent, et dès que l'enfant a faim. Cette façon de faire a souvent des effets remarquables : la température tombe très vite, la convalescence est plus précoce et moins traînante, les complications cutanées paraissent moins fréquentes, l'accroissement du poids et de la force musculaire sont rapides.

B. — Psychothérapie ou hydrothérapie

La psychrothérapie — qui utilise le froid sous diverses formes — est un des meilleurs traitements de la dothientérie. Elle a pour but de lutter contre l'hyperthermie, de faciliter la diurèse, de combattre la dépression cardio-artérielle et les troubles nerveux.

1° La balnéothérapie froide

La méthode de BRAND a suscité bien des controverses. Bien qu'actuellement personne ne l'applique plus avec sa rigueur primitive, elle suscite encore des discussions sur son opportunité.

Certains (RATHERY, ACHARD, CASTAIGNE, SAVY, BEZANÇON, etc.) estiment qu'elle constitue notre meilleure arme thérapeutique, à condition qu'elle soit faite par un personnel infirmier compétent, et que ses indications et contre-indications soient bien précisées, les autres moyens de psychrothérapie n'étant qu'un simple adjuvant de la méthode et ne pouvant en rien remplacer « ce traitement de fond de la dothientérie ». Les effets du bain seraient remarquables « et si le malade, aux premiers bains, redoute l'entrée dans l'eau froide, il s'habitue très vite et ressent après le bain un tel soulagement qu'il arrive à le réclamer de lui-même. Il aurait une action stimulante, tonique et hypothermisante; le pouls, grâce au bain, devient plus ample, ainsi que la respiration; la céphalée diminue et disparaît; le délire, l'agitation, la prostration disparaissent; la langue redevient humide; le taux des urines augmente; le sommeil revient; la peau

constamment nettoyée a moins tendance à s'infecter. Elle donnerait dans les formes graves des résultats qu'aucune autre méthode n'a pu apporter. Elle abaisserait incontestablement la mortalité typhoïdique. Nous ne pouvons indiquer ici la technique de la balnéothérapie froide. Cette technique a été remarquablement précisée dans bien des livres classiques, et en particulier dans l'étude de notre Maître M. le Professeur RATHERY.

D'autres auteurs, au contraire (LEMIERRE, CHIRAY, VILLARET, etc.), estiment que les inconvénients et les contre-indications de la méthode priment largement ses avantages. Nous ne pouvons ici nous étendre sur les difficultés matérielles de la balnéothérapie aussi bien en ville qu'à l'hôpital. Nous rappellerons brièvement ses contre-indications, qui sont nombreuses : hémorragie, perforation, cholécystite, troubles intestinaux accentués, cardiopathies mal compensées, phlébites, phénomènes de collapsus, soit avant, soit pendant le bain, cyanose, instabilité et rapidité du pouls, tension artérielle basse; tuberculose pulmonaire évolutive, pleuro-pneumopathies typhoïdiques; néphrite, pyélonéphrite, hématurie; âge avancé du malade; absence de réaction après le bain; lésions cutanées étendues, escarres.

2° Les autres procédés de réfrigération

Ils sont plus facilement applicables, plus facilement acceptés par le malade et son entourage, ainsi que par le personnel hospitalier, mais, pour les partisans de la balnéothérapie, ce n'est qu'une solution paresseuse ne pouvant en rien remplacer le bain froid. Nous ne pouvons nous étendre sur ces divers procédés, que nous ne ferons que mentionner. Vessie de glace sur l'abdomen, seule méthode remportant un suffrage unanime; enveloppement froid général ou drap mouillé; lotion froide, lavement froid qui n'est pas toujours réalisable et non exempt d'inconvénients comme nous l'avons vu.

C. — Médication symptomatique

Quelles que soient les exigences psychiques du malade et de son entourage, elle sera réduite au strict nécessaire parce que

le plus souvent inutile, si l'hygiène générale et l'alimentation du malade sont convenablement faites. Nous ne reviendrons pas sur les dangers et l'inutilité des injections parentérales chez les typhiques qui prétendent le « tonifier » ; il n'en a pas besoin s'il est bien nourri ; au plus, s'il est adynamique, a un pouls petit et irrégulier, de l'hypotension, on pourra lui donner un peu d'alcool sous forme de grog, de vin ou de champagne coupés d'eau, de rhum ou de kirsch dans du lait pour aromatiser ; à la rigueur, y ajouter l'adrénaline, la strychnine, la diéthylamide de l'acide pyridine-carbonique et au grand maximum prescrire ce dernier produit en injections, ainsi d'ailleurs que le camphre, la spartéine, l'extrait surrénal total, l'ouabaïne intraveineuse (1/8 de milligr.). Ne donner aucun antithermique, aucun antinévralgique, aucun médicament qui soi-disant désinfecte l'intestin. Ne donner d'hypnotique que si c'est vraiment indispensable, et alors donner la préférence aux nervins végétaux. Ne donner ni pilules, ni cachets, ni comprimés.

Contre la diarrhée, on pourra à la rigueur donner 2 à 6 gr. de carbonate de bismuth, de l'eau de chaux, des ferments lactiques, de la limonade lactique.

Contre la constipation, les uns préfèrent les petits lavements prudents ; les autres, les laxatifs doux : huile de paraffine, huile de ricin.

De toute façon, cesser l'administration du médicament prescrit dès que l'effet demandé est atteint ; on en donnera la plus petite dose possible.

D. — Les thérapeutiques d'exception

Nous passerons en revue des procédés thérapeutiques qui visent soit à raccourcir la maladie, soit à atténuer ses symptômes et l'amener sans inconvénient à la guérison. Aucune de ces méthodes n'a apporté jusqu'ici un résultat probant, et presque toutes ont des inconvénients sinon des réels dangers. C'est plus pour montrer leurs inconvénients et leur inefficacité que nous allons le passer en revue, plutôt que de vanter leurs mérites respectifs.

1° *Immunothérapie spécifique*

Dans le traitement d'une affection qui confère la plus solide et la plus constante des immunités, l'immunothérapie devrait à priori jouer un rôle prépondérant. Pratiquement il n'en est rien et, pour intéressants que soient certains résultats attribuables à la sérothérapie ou à la vaccinothérapie, il s'agit là de méthodes qui n'ont pas mérité d'entrer dans la pratique médicale courante. (LE BOURDELLES et SEDALLIAN.)

a) **Sérothérapie** : « La sérothérapie offre tant de déceptions que beaucoup renoncent à l'utiliser sans qu'on puisse leur en faire un grief. Il est un peu surprenant de voir prescrire avec autant de facilité les injections intraveineuses de sérum thérapeutique. La voie intraveineuse doit être réservée et en général lors de la première injection seulement, à des infections d'un pronostic presque sûrement mortel. Elle est à proscrire rigoureusement chez tout sujet sensibilisé par une sérothérapie antérieure. Même en dehors de cette éventualité, même quand on s'entoure de précautions spéciales, elle peut être la raison d'un choc mortel. Il est vrai que ce choc peut être éventuellement curateur; mais il n'est plus question dans ce cas de sérothérapie spécifique. » (LEMIERRE.)

Plusieurs sérums ont été proposés pour lutter contre la fièvre typhoïde: sérum de CHANTEMESSE, de H. VINCENT qui auraient donné quelques résultats.

Le plus employé actuellement est le sérum de RODET et LAGRIFFOUL. Son efficacité serait fonction de la précocité de son injection : la première injection doit se faire autant que possible avant le 10^e jour; elle sera de 20 à 30 cc. suivant la gravité de la typhoïde; par la suite on fera des injections de 10 à 15 cc.; en général trois injections sont nécessaires; parfois 1 à 2 suffisent; d'autres fois on en fera 4 ou 5; en cas de rechute réinjecter 20 cc. après désensibilisation du malade suivant la méthode de BESREDKA. Les promoteurs de la méthode avec BONNAMOUR, REMOND, ETIENNE, LENHARDT, CAUSSADE, etc., estiment qu'il abaisserait la mortalité typhoïdique, qu'il écourterait l'évolution de la maladie bien que n'ayant pas une action constante chez tous les malades et ceci serait dû au retard apporté à sa mise en œuvre. En fait la majorité des auteurs lui nient toute activité : il n'a aucune action suffisamment nette pour qu'elle soit convaincante (RATHERY). Il est inutile dans les formes bénignes, insuffisant dans les formes graves (SAVY). Il est sans action lorsque le para B est en cause et si les bacilles typhiques sont associés aux agents d'infection secondaire. Il provoque des accidents seriques toujours ennuyeux chez un sujet débilité, parfois même gra-

ves (SAVY). Nous pouvons dire avec les médecins lyonnais qui l'ont largement expérimenté lors de l'épidémie de 1928 qu'il n'est peut-être mis en parallèle avec la balnéothérapie (DUPONT, CHALIER, PIC), qu'il est sans action dans les formes graves, qu'il peut donner des résultats favorables dans les formes bénignes dont le bénéfice est malheureusement compromis par les accidents sériques (P.-P. RAVAUT et MODIN).

Les échecs de la sérothérapie classique de la fièvre typhoïde justifiaient de nouvelles tentatives à la lumière des travaux récents sur la composition antigénique de ces microbes. FÉLIX a pu préparer un sérum antityphoïdique riche en anticorps « Vi » qui aurait entre ses mains donné des résultats très appréciables. E. GRASSET a préparé un sérum antityphique grâce à son endo-anatoxine, sérum doué de propriétés antibactériennes et antitoxiques. Ce sérum injecté à 3.500 typhiques — sans entraîner le moindre inconvénient — aurait abaissé la mortalité de 50 %. Aucune préparation équivalente n'existe encore en France, mais nous pouvons espérer dans un avenir prochain la réalisation d'un tel sérum. Seule une longue expérience clinique pourra permettre d'apprécier la valeur de cette nouvelle thérapeutique qui n'a encore été l'objet que d'essais pratiques peu nombreux.

b) Vaccinothérapie et médication de choc : Ces deux méthodes qui si souvent conjuguent leurs efforts ne sont pas exemptes de danger et ne sont pas supérieures dans leurs résultats à un peu de patience de la part du médecin et du malade associée à une banale thérapeutique symptomatique (LEMIERRE). Les réactions de chocs violents peuvent être mortelles chez les sujets âgés, les sujets porteurs de tares viscérales, les débilités par une longue maladie. L'abcès de fixation n'a jamais guéri une typhoïde et n'est pas exempt d'inconvénients.

La variété de vaccins utilisés pour guérir la fièvre typhoïde est grande; bien des voies d'introduction furent également utilisées. La voie intraveineuse est à rejeter. La voie sous-cutanée serait moins dangereuse à condition de proscrire les doses fortes qui exposent aux chocs violents « qui brisent peut-être des courbes thermiques sans influencer l'évolution même de la maladie » (BEZANÇON), et de ne pas faire d'injection tous les jours; elle doit être précoce, avant le 10^e jour de la maladie; ne pas la tenter dans les formes graves, car elle donne des résultats nuls sinon fâcheux; tâter d'abord la susceptibilité du sujet par une intra-dermoréaction ou une très faible dose de vaccin diluée; renoncer à la vaccination si elle n'abaisse pas la température.

FRAENCKEL en 1892 traita la F. T. par des injections sous-cutanées de bacilles d'Eberth chauffés à 65°.

Depuis, CHANTEMESSE, WRIGHT, CASTAIGNE, D'OESLINTZ, NETTER, GRENET, P.-E. WEIL, THIROLOIX, SACQUEPÉE, VARIOT, etc., essayèrent divers vaccins.

P. CLAISSE et LOUET préconisent la technique suivante qui donnerait des bons résultats sans inconvénient : utiliser toujours le même

vaccin en l'occurrence le T.A.B. de l'I.P.; attendre deux jours pour connaître l'allure d'ensemble de la courbe thermique; débiter par une petite dose : 1/4 de cc. en sous-cutané le matin; si la température du soir ne dépasse pas celle de la veille, faire le lendemain 1/3 de cc.; si la température dépasse de 3 à 5 dixièmes celle de la veille (réaction nécessaire et suffisante) attendre deux jours pour faire une nouvelle injection; en général le lendemain de l'injection la température est stabilisée à un niveau un peu plus bas qu'avant l'injection; la 2^e injection sera de 1/2 cc.; on notera le soir une ascension de 2 à 5 dixièmes et le lendemain un nouvel abaissement de la température; procéder ainsi par étapes de 2 à 3 jours en employant des doses de 1/2 à 1 cc. selon la réaction observée; en général après 3 ou 4 injections la température est retombée par échelons au-dessous de 38° et on attend la guérison cad. l'oscillation autour de 37° en surveillant la courbe thermique pour faire une injection supplémentaire en cas de réascension thermique; souvent des rechutes sont ainsi jugulées; dans les formes adynamiques d'emblée et dans les cas graves traités tardivement le vaccin est sans action.

MERY et GIRARD estiment que la méthode est loin d'être inoffensive; ils utilisent un vaccin T.A.B. préparé par Salimbéni, vaccin dilué au 1/4, puis au 1/2 pour commencer, de telle façon que 1 cc. correspond à 180 millions de germes. Ils injectent par la suite 1 cc. tous les deux jours par voie sous-cutanée; ils font en tout 3 à 4 injections, rarement plus. Ils auraient obtenu des résultats satisfaisants mais il n'ont employé leur méthode que dans des formes bénignes ou moyennes.

RANQUE et SENEZ utilisent un vaccin T.A.B. atténué par l'iode.

CURCA et CONSTANDACHE se servent de vaccin sensibilisé par la méthode de BESREDKA.

BEZANÇON, DUCHON et DUROY font jouer un rôle important aux infections secondaires et adjoignent à un vaccin T.A.B. un vaccin polyvalent.

M. BIE prétend que l'effet du vaccin antistaphylococcique est le même que celui du vaccin T.A.B. et doit lui être préféré.

LIVIERATO et VAGLIANO pensent que seule la voie intra-veineuse est capable de donner des résultats indiscutables à condition d'utiliser l'antivirus de Besredka qui serait exempt de dangers? Ils rapportent 65 % de cas favorables en 1932 et seulement 19 %! en 1938.

COURMONT et ROCHAIX, LUMIÈRE et CHEVROTIN, FOURNIER et SCHWARTZ, MELNOTTE et FARJOT, utilisent la voie digestive qui si elle est dépourvue d'inconvénient n'est d'aucune efficacité.

TRENZ utilise la voie intradermique pour laquelle on peut appliquer les considérations précédentes.

Arrivés au terme de cette énumération un peu fastidieuse nous pouvons dire que la multiplicité des procédés préconisés ne plaide pas en faveur de la vaccinothérapie; ses résultats sont loin d'être constants; peu de formes de la maladie peuvent en bénéficier vu la mul-

liplicité des contre-indications de la méthode; aussi prudent qu'on soit — la meilleure méthode étant celle de CLAISSE, et celle des vaccins dilués, la voie intraveineuse étant à rejeter, la voie buccale inefficace — on risque toujours des accidents. RATHERY pense qu'il faut abandonner la vaccinothérapie; SAVY estime qu'elle constitue un appoint thérapeutique médiocre. On sait, néanmoins, que la vaccinothérapie peut rendre des services au cours des ostéo-périostites typhiques.

La majorité d'auteurs pensent qu'elle agit non pas par action spécifique mais par choc protéique. C'est pourquoi nous rapprocherons d'elle la médication de choc. Des métaux colloïdaux ont été utilisés sous diverses formes dans le traitement de la dothientérie : électrargol, lantol et surtout or colloïdal par voie veineuse; on les proscriera à tout prix tellement est grand le danger qu'ils peuvent entraîner.

WIDAL et LEMIERRE utilisèrent le sérum du malade; LESNÉ, BRODIN et SAINT-GIRONS l'autoplasma; OLMER des lysats leucocytaires de chevaux immunisés; HISS et ZUMSEN des extraits leucocytaires; NOLF de la veptone ou des injections de lait bouilli. Actuellement les auteurs préférèrent l'hémothérapie que nous retrouverons.

c) **Bactériophagothérapie** : D'HÉRELLE isola le bactériophage antityphique; BERKEISCH et HAUDUROY l'utilisèrent dans le traitement de la fièvre typhoïde.

D'HÉRELLE, dans son livre récent, revient sur sa conception du phénomène de guérison dans les maladies infectieuses et montre les conditions que nécessite le succès de la thérapeutique par le bactériophage.

On associera la voie sous-cutanée et orale : 2 à 3 injections de 1 à 2 cc. chacune à 1 et 2 jours d'intervalle; ingestion quotidienne de 10 à 20 cc. loin des repas dans un liquide rigoureusement neutre. Vérifier d'abord le pouvoir du bactériophage sur le germe récemment isolé de l'organisme malade; cette épreuve d'activité est indispensable et sa négligence expliquerait les échecs résultant de l'emploi aveugle de stock-bactériophages qui sont souvent absolument inactifs. Le traitement doit être aussi précoce que possible si l'on veut qu'il soit efficace.

Certains auteurs (PHILIBERT, ARSIMOLES, RICHET fils, AZERAD et DELARUE, SMITH, COMBEMALE et BRETON, GRENET, etc.) auraient obtenu ainsi des bons résultats. Mais ces résultats sont difficiles à apprécier; la méthode est difficile à appliquer correctement; elle demande l'isolement du germe par hémoculture et des essais d'activité du bactériophage; elle est donc souvent appliquée trop tard; ses effets sont inconstants et variables et la preuve de son efficacité n'est nullement faite.

2° Chimiothérapie

Comme l'immunothérapie spécifique, la chimiothérapie n'a encore apporté aucun fait probant mais le plus souvent des

déboires, sinon des réels dangers pour le malade. Nous nous excusons de continuer une énumération fastidieuse. Nous éliminerons d'emblée l'amidopyrine lactique et l'acide phénique, qui n'ont jamais guéri une typhoïde.

a) **Trypaflavine** : Utiliser la solution à 1 %; injecter par voie veineuse 0 gr. 005 par kg. du poids du malade; la dose optimale est de 0 gr. 20 par injection répétée tous les 3-4 jours, le sujet étant à l'abri d'une lumière trop vive, le médicament pouvant provoquer un phénomène de photo-sensibilisation, connu sous le nom de coup de soleil acridinique.

STEPHAN, BOYKEN, BRULÉ et LÉNÈGRE, LEMIERRE ont publié des cas qui auraient été favorablement influencés, surtout si l'injection a été faite au cours du premier septenaire. Mais la trypaflavine donne des poussées d'azotémie (LEMIERRE, BRULÉ et LÉNÈGRE, RICHET et GOWLER, SAVY). Toute fuite de liquide hors de la veine, si minime soit-elle, peut provoquer des accidents cutanés graves. Elle peut donner des accidents de choc immédiat et des accidents tardifs. Toutes ces raisons font qu'elle est abandonnée actuellement.

b) **Novarsenobenzol** : Injections intraveineuses à faire le plus précocement possible et à doses croissantes : 0,15, 0,30, 0,45, 0,60, quatrième et dernière injection à 2, 3, 4, jours d'intervalle.

WOHLERS et ANDREOUD estiment qu'il raccourcirait notablement la période fébrile de la maladie et qu'il augmenterait les chances de guérison. JACOB, SPANZI, MICHAUX, BRUHL, VERRIER lui accordent une certaine valeur, valeur qui est loin d'être probante. Il faut l'employer avec grande circonspection car il peut donner des insuffisances hépatiques graves surtout chez le typhique dont le foie et le rein doivent être ménagés (LEMIERRE, SAVY, etc.).

c) **Iodo-bismuthate de quinine** : Injections biquotidiennes et parfois même transitoirement quotidiennes de 3 cc. du produit par voie intra-musculaire. Séries de 6 à 8 injections, exceptionnellement 10, parfois deux suffiront; chez l'enfant injecter 1 à 1,5 cc.

Cette méthode préconisée par SAHLI n'aurait aucun inconvénient; la stomatite, l'albuminurie, l'aggravation d'un état rénal préexistant seraient exceptionnels grâce à la courte durée du traitement qu'on suspendra au moindre indice défavorable. Elle influencerait heureusement la maladie surtout si elle est appliquée précocement. Ces heureux effets ne sont pas admis par beaucoup d'auteurs.

d) **Sulfamidés** : BUTTLE obtient des résultats expérimentaux nets chez la souris. SWER trouve qu'ils ont une action favorable sur la typhoïde humaine.

En fait, ces médicaments si remarquables dans certaines infections semblent être sans action sur les maladies typhoïdes. Ce sont des médicaments toxiques. Il vaut mieux pour le moment s'en abstenir étant donné que nous ne possédons encore aucune preuve de leur efficacité sur les maladies typhoïdes.

E. — Vitaminothérapie et opothérapie

Nous serons brefs sur ces deux méthodes qui, si elles n'ont pas donné de résultat probant de guérison de maladie typhoïde, ont pour elles ce grand avantage d'être pratiquement dépourvues de tout danger.

1° Vitaminothérapie : « Les vitamines n'ont pas une valeur pharmacodynamique anti-infectieuse. En face d'une infection elles sont sans valeur chez des êtres normaux mais elles ont une influence favorable chez les sujets carencés car elles constituent des facteurs eutrophiques puissants. » (E. LESNÉ.)

Deux vitamines ont été préconisées contre la F. T. : les vitamines C. et A.

L'acide ascorbique a été utilisé en dehors du scorbut dans tout syndrome hémorragique. Logiquement on peut donc l'employer contre les hémorragies typhoïdiques tout en sachant qu'il ne faudra pas lui demander plus qu'il ne peut donner. D'autre part, les cas graves de dothientérie s'accompagneraient d'une insuffisance notable en vitamine C, déficit variant entre 300 et 2.100 milligr. pour 100 et ce déficit serait dû à une insuffisance de résorption intestinale. On sait également que l'acide ascorbique diminue dans la cortico-surrénale au cours des infections, que les échanges vitaminiques sont accélérés au cours des pyrexies, que les typhiques ont un régime plutôt pauvre; si toutes ces raisons rendent logique l'emploi de l'acide ascorbique lors de la dothientérie, il faut savoir qu'il n'a jamais guéri de F.T. Il n'a aucune influence sur la courbe thermique. Il stimulerait, dans une certaine mesure, l'état général du malade. De toute façon il ne provoque ni accidents locaux ni accidents généraux.

On sait les beaux travaux de l'école marseillaise sur la cicatrisation épithéliale par la **vitamine A**. On sait aussi ses effets cicatrisants vraiment intéressants sur toute plaie atone et, en l'occurrence, elle rendra les plus grands services, en applications locales, sur les accidents cutanés de la typhoïde et en particulier les escarres. GIRAUD et ses collaborateurs la préconisent comme traitement curateur à condition d'employer la vitamine A pure, à l'exclusion du carotène, en injections intramusculaires (1/2 cc. par injection ou 30.000 unités) d'abord quotidien-

nes, puis espacées de 48 heures. Grâce à elle la durée de la maladie serait écourtée et il n'y aurait pas de complication intestinale.

2° Opothérapie : Quelques auteurs attribuent certains accidents dits « toxiques » — que nous retrouverons plus loin — à une insuffisance plurihormonale. Ils se demandent si, dès le début d'un état éberthien, la thérapeutique préventive par une opothérapie adéquate ne serait pas profitable au malade. Cette méthode serait encore plus utile en cas de syndromes toxiques graves tels que : formes ataxo-adiynamiques, azotémiques, hémorragiques, collapsus et syndrome malin.

BAYLE fut l'instigateur de cette conception; il utilise un mélange d'extrait splénique total et surrénal total. WAHL est devenu son défenseur; il y associe l'extrait hépatique puis la moelle osseuse fœtale pour finir par prôner un mélange d'extrait médullaire, d'extrait cortico-surrénal et de l'adrénaline synthétique.

Cette technique éviterait les complications, écourterait la durée de la maladie, améliorerait tous les symptômes. Dernièrement, d'autres auteurs insistent sur les carences en cortine au cours des injections et en particulier la F.T.; ils préconisent l'extrait cortico-surrénal.

Si l'opothérapie, bien conduite, semble logique pour lutter contre certains accidents qu'on peut rencontrer au cours de toute typhoïde, il est difficile d'admettre qu'elle puisse avoir des vertus vraiment curatrices sur cette affection à l'évolution si définie.

F. — L'hémothérapie antityphoïdique **Les hémorragies et le syndrome malin** **de la dothientérie**

Comme la plupart des grandes infections générales, les maladies typhoïdes peuvent prendre la forme hémorragique. Les hémorragies typhiques peuvent se produire en beaucoup d'organes simultanément ou successivement ou isolément. C'est ainsi, qu'outre le banal épistaxis du début, outre l'hémorragie intestinale, complication fréquente de toute dothientérie, on pourra voir survenir : du purpura pétéchial ou hémorragique, des stomatorragies avec état scorbutique des gencives, des hématoméses, des hématuries, des métrorragies, des hémorragies méningées, des hémoptysies, des hématomes sous-cutanés. Ces hémorragies s'accompagnent souvent de signes graves tels que : adynamie, délire, hyperthermie ou, au contraire, hypothermie, hypotension, tendance au collapsus, etc.

Ces manifestations peuvent se voir à n'importe quel moment évolutif de la maladie : c'est ainsi qu'on a individualisé un syndrome hémorragique précoce du début, un syndrome secondaire de la période d'état, un syndrome tardif survenant à la convalescence.

La pathogénie des hémorragies intestinales a suscité peu de recherches et elle reste toujours incertaine. On sait que classiquement l'hémorragie précoce du 1^{er} septenaire serait due à un simple processus congestif et que l'hémorragie plus tardive serait due à l'ulcération d'une artère importante atteinte par la nécrose d'une plaque de PAYER. Déjà LOUIS en 1829 insiste sur le rôle possible d'une tare sanguine antérieure. En 1834, CHOMEL se demande si le processus ulcératif est capable d'expliquer toutes les hémorragies de la période d'état, et soulève de façon précise l'hypothèse d'une atteinte sanguine. BOUILLAUD, ANDRAL pensent de même. L'ère histologique n'a pas apporté d'appoint important. SIREDEY insiste seulement sur l'importance des lésions anatomiques ainsi, d'ailleurs, que CHAUFFARD en 1882. RAYMOND en 1885 soulève l'hypothèse suivante, en ce qui concerne ces hémorragies en nappe : les vaisseaux altérés par le processus typhique permettent une diapédèse abondante; leur paroi ainsi fragilisée par cette sorte de pénétration, noyée d'autre part par un tissu embryonnaire, est susceptible de se rompre sous l'influence des moindres causes. Ces suggestions sont reproduites pendant longtemps et il faut attendre le travail de BROUARDEL et THOINOT, pour voir distinguer les hémorragies mécaniques, secondaires à une ulcération, et les hémorragies dyscrasiques, symptomatiques d'une diathèse hémorragique. HAYEM et POPOFF insistent sur le rôle joué par l'altération des artères dans les hémorragies typhiques. Mais ce n'est qu'en 1927 qu'on voit décrire de façon originale le mécanisme physio-pathologique de ces hémorragies. Ce sont les travaux de P.-E. WEILL et LEVY, DE CATSARAS, LAUR, AUDIBERT et RAYBAUD, MIKULOWSKI, LIVERANI, BONNANO, GIANI, etc. que nous allons résumer brièvement : la F. T. serait capable de créer de toutes pièces un syndrome hémorragique passager, latent ou patent, sur un terrain jusqu'alors indemne de toute lésion sanguine; en raison du siège et de la nature prédominante des lésions, ce

syndrome se manifesterait essentiellement par l'entérorragie. Deux facteurs également importants interviendraient dans la genèse de « l'hémogénie typhique » : la dyscrasie sanguine, traduite essentiellement par la diminution du nombre des plaquettes sanguines et l'allongement très marqué du temps de saignement; la fragilité capillaire, encore plus importante, objectivée par la positivité du signe du lacet. Les manifestations cliniques de ce syndrome sont diverses : AUDIBERT distingue trois types cliniques décroissants mais indissolublement réunis par un élément toujours le même : le trouble hématologique qui peut exister à l'état latent sans manifestation clinique : formes typiques reproduisant au complet le tableau clinique et hématologique de l'hémogénie; formes frustes, dissociées soit au profit de l'hématologie, soit au profit de la clinique, n'ayant plus de caractéristique que le syndrome hématologique, lui-même caché par une ou plusieurs manifestations hémorragiques d'aspect banal pouvant apparaître au cours de n'importe quelle F. T. et être parfois le prélude de troubles graves; formes latentes enfin, sans accidents hémorragiques cliniques, pouvant exister au cours de n'importe quelle typhoïde, que seule l'exploration biologique de la crase sanguine décèlerait. En somme il y aurait une hémogénie hémorragipare et une hémogénie sans extériorisation clinique, que le médecin doit bien connaître pour apprécier exactement « son potentiel hémorragique ». La clinique nous fournit peu de renseignements sauf en cas de manifestations hémorragiques multiples, abondantes et récidivantes; l'hématologie, au contraire, précisera et affirmera la nature dyscrasique de ces manifestations et dans une certaine mesure permettra de les prévoir — si l'on a fait un examen hématologique de parti pris chez tout typhique — et de les prévenir grâce à la transfusion ou une autre méthode hémotherapique.

Cette hypothèse peut difficilement expliquer toutes les manifestations hémorragiques de la F. T. et en particulier certaines hémorragies digestives isolées. C'est ainsi que REILLY et ses élèves disent que les modifications humorales, dont l'existence au cours de la typhoïde ne peut être niée, sont capables parfois de jouer, vis-à-vis des hémorragies intestinales, une action favorisante, mais ce serait exagérer leur importance que de

leur accorder un rôle autre que de deuxième plan. C'est ailleurs qu'il faut chercher leur véritable cause : Les altérations vasculaires constituent avec l'atteinte des formations lymphoïdes la caractéristique anatomique de la F. T. L'examen histologique de l'estomac et de l'intestin montre dans les formes normales de dothientérie, à côté des lésions spécifiques des éléments lymphoïdes, des altérations vasculaires légères mais constantes; dans les formes compliquées d'hémorragie intestinale cette atteinte vasculaire acquiert un degré remarquable; elle se traduit essentiellement par une **endothéliïte**, non seulement des artérioles mais également des veines et capillaires de la muqueuse et de la sous-muqueuse ainsi que des ganglions mésentériques. C'est cette endothéliïte qui jouerait le plus grand rôle dans la pathogénie des hémorragies typhoïdiques. En effet, expérimentalement on peut reproduire facilement et de diverses façons ces lésions :

- l'inoculation dans les ganglions mésentériques de bacilles typhoparatyphiques vivants, à très faible dose, reproduit tous les caractères histologiques de la F. T. de l'homme; les hémorragies gastro-intestinales sont très fréquentes; l'atteinte de l'endothélium vasculaire constante. Cette endothéliïte affecte tous les types : tuméfiant, hyperplasique, thrombosant, dégénératif, nécrosant. L'apparition des hémorragies est intimement liée à ces altérations vasculaires dont le degré est strictement parallèle à l'intensité des lésions lymphoïdes;
- l'injection intracardiaque d'une très faible dose d'endotoxine typhique ou paratyphique réalise des altérations intestinales identiques, ainsi d'ailleurs que l'inoculation intraganglionnaire de bacilles tués. Ainsi, les lésions intestinales seraient dues à l'endotoxine libérée par la lyse que subissent les bacilles dans les ganglions mésentériques;
- toutes ces lésions expérimentales s'accompagnent d'hémorragie de voisinage; il n'y aurait jamais d'hémorragie, même peu importante, sans atteinte vasculaire; des coupes en série montrent les épanchements voisiner intimement avec les vaisseaux lésés et déclenchent parfois la naissance de l'hémorragie aux dépens d'une artériole. Parmi les différents éléments vasculaires atteints, c'est certainement l'artériolite qui jouerait le rôle le plus important.

En résumé, « l'hémorragie serait due à un mécanisme local lié directement au développement des lésions spécifiques, mé-

canisme qu'il ne faut pas chercher dans une banale congestion, ni dans l'ouverture hypothétique d'une grosse artère au fond d'une ulcération, mais dans l'endothéliïte de petits vaisseaux de la paroi intestinale. Dès lors on ne s'étonnera plus de trouver à l'autopsie une infiltration en nappe de la muqueuse puisque c'est d'une façon diffuse que les vaisseaux sont altérés. De même s'éclaircirait le mécanisme des hémorragies intestinales précoces car, si d'habitude l'endothéliïte n'est pleinement constituée qu'au bout de deux à trois semaines, l'expérimentation montre qu'une agression toxique très brutale peut la réaliser en quelques jours. Les troubles de la crase sanguine n'interviennent qu'à titre de facteur secondaire, et si leur rôle est probablement très important dans les formes hémorragiques des maladies typhoïdes, il serait impossible de considérer les hémorragies intestinales isolées comme une manifestation de l'hémogénie typhique ».

La conception pathogénique de l'Ecole de Claude-Bernard, que nous connaissons déjà, expliquerait aussi le mécanisme d'action de l'endotoxine typhoïdique; cette endotoxine serait libérée dans les ganglions mésentériques; elle n'aurait pas d'action directe sur les vaisseaux mais agirait indirectement par imprégnation du système sympathique abdominal. Expérimentalement l'injection dans le splanchnique gauche d'une dose infime d'endotoxine déterminerait des altérations gastro-intestinales très accentuées; les hémorragies sont très abondantes; la constatation également après injection intracardiaque d'endotoxine, d'infiltras inflammatoires strictement localisés aux filets mésentériques du sympathique, permettraient d'attribuer à ce nerf le rôle principal. « Les hémorragies intestinales de la F. T. sont dues à l'endothéliïte des petits vaisseaux intestinaux, elle-même sous la dépendance d'une imprégnation sympathique par l'endotoxine... Telle que nous la concevons, la pathogénie des hémorragies intestinales n'est pas sans permettre quelques déductions cliniques intéressantes : puisque les lésions vasculaires qu'elles traduisent sont dues à l'endotoxine typhique, leur apparition est le témoin d'une intoxication accentuée; aussi, en dépit de ce qu'on a pu avancer, elles sont un indice des plus fâcheux. On s'explique d'autre part que l'entérorragie puisse

parfois précéder ou accompagner une perforation intestinale, puisque les lésions vasculaires et les lésions lymphoïdes se développent parallèlement.»

Nous sommes ainsi conduits à envisager la pathogénie actuelle du syndrome malin typhoïdique, pathogénie dont MARQUEZY et son élève, Mlle LADET sont devenus les défenseurs à la suite des travaux de REILLY et de ses collaborateurs. Nous ne reviendrons pas sur l'allure clinique de ce syndrome, qui d'ailleurs souvent se confond avec certaines formes graves, hyper-toxiques de la maladie; nous ne dirons rien de ses composants cliniques et de la façon dont ils se groupent pour réaliser des aspects souvent très variés; il nous semble superflu aussi d'insister sur son extrême gravité. Nous ne rappellerons pas non plus les conceptions pathogéniques classiques qui avaient attribué ce syndrome tantôt à une myocardite grave, tantôt à une atteinte bulbaire, tantôt à une insuffisance rénale, tantôt à une insuffisance glandulaire et surtout surrénale. Les auteurs furent frappés de retrouver des lésions identiques à celles produites par irritation du sympathique abdominal, au moyen d'agents les plus variés, au cours d'autopsies systématiques de malades décédés de toxi-infections diverses. L'identité des lésions expérimentales et humaines fait attribuer au système neuro-végétatif, le rôle majeur dans le mécanisme physio-pathologique de la malignité. Ils groupent sous le terme de syndrome malin les formes ataxo-adiynamiques, convulsives, hémorragiques, suffocantes des maladies infectieuses ainsi d'ailleurs que le collapsus et la mort subite. Ils tirent leurs arguments les plus sûrs et les plus séduisants de leurs études anatomo-pathologiques : les lésions sont toujours les mêmes : hyperhémie généralisée des viscères; infiltration hémorragique des muqueuses digestives et tuméfaction du tissu lymphoïde; lésions nerveuses particulières : œdème, vaso-dilatation avec suffusions hémorragiques du cerveau, lésions diffuses prédominant au tuber et à la région juxta-ventriculaire du thalamus; lésions œdémateuses et congestives, pouvant aller jusqu'à l'hémorragie, du sympathique thoracique et des splanchniques, aussi bien des filets nerveux que des ganglions. « Dès lors, il nous paraît inutile de rechercher l'explication de la malignité dans un état de sensibili-

sation et d'anaphylaxie. N'est-il pas plus vraisemblable d'admettre qu'un état particulier au moment de l'agression toxico-infectieuse puisse favoriser l'éclosion du syndrome malin? Et l'on vient à parler de labilité nerveuse, de fragilité constitutionnelle du système sympathique. C'est l'étude de ce terrain constitutionnel qu'il faut donc poursuivre avec patience afin d'en mieux connaître la nature et d'essayer de la modifier. Ainsi peut-on espérer, grâce au progrès de la chimiothérapie, trouver un médicament « sympathique » dont l'emploi au début de toutes les toxico-infections graves empêcherait l'apparition du syndrome malin ou en arrêterait l'évolution. »

Il ne nous reste plus, après ce long préambule, qu'à envisager l'hémothérapie antityphoïdique en étudiant successivement les méthodes préconisées, leurs indications au cours des hémorragies typhoïdiques et leurs indications en dehors des formes hémorragiques de la maladie.

Nous serons brefs sur les méthodes et ne dirons rien de leur technique :

- transfusion de sang ordinaire, universellement connue;
- immuno-transfusion, pour laquelle, ce qui importe, est l'immunité du donneur, son choix et sa préparation;
- injections sous-cutanées de sang de sujet guéri de fièvre typhoïde ou vacciné contre elle, qui peut remplacer dans une certaine mesure les deux méthodes précédentes quand elles sont irréalisables ou, si l'on ne les juge pas indispensables.

C'est dans les **hémorragies typhoïdiques** que la transfusion donne ses meilleurs résultats; elle aurait une action triple; apporter une certaine quantité de sang à un organisme qui en a perdu et corriger l'anémie et le choc consécutif; elle a un pouvoir hémostatique puissant en modifiant l'état vasculo-sanguin du malade; empêcher le retour éventuel des accidents.

Si l'on se trouve devant une hémorragie intestinale déclarée ou devant toute autre hémorragie viscérale abondante, la transfusion devrait être prescrite immédiatement. La quantité de sang pour les uns ne doit pas dépasser 200-300 gr., pour d'autres devrait être proportionnelle à l'abondance du sang perdu; elle devra être répétée tant que persiste le moindre espoir de sauver le malade; elle donnerait des résultats immédiats et quasi constants, rien ne pourrait la remplacer.

S'il s'agit d'hémorragie légère et peu durable, la transfusion pourrait être retardée. AUDIBERT nous conseille de rechercher les signes d'hémogénie; ceux-ci étant négatifs, l'urgence serait négligeable; s'ils sont positifs mais plus ou moins nets, plus ou moins dissociés, c'est le

signe du lacet qui entraînerait l'indication : positif = urgence; négatif = patienter; d'autre part, s'il existe des signes discrets d'hémogénie avec signe du lacet négatif, mais chute marquée de l'état général avec anémie importante, la transfusion serait indiquée. La quantité de sang à injecter sera ici bien moins importante et sa répétition sera fonction de l'état ultérieur du malade.

Pour les partisans de la théorie hémogénique il serait prudent de faire, à titre préventif, des petites transfusions chez tout malade atteint d'état hémogénique — décelé par un examen systématique de la crase sanguine de tout typhoïdique — pour corriger ce trouble.

Que penser de l'immuno-transfusion au cours des hémorragies typhoïdiques? En cas d'urgence le problème ne se pose pas car on n'a pas le temps de chercher un donneur bien préparé. Si l'on a à sa portée un sujet immunisé ou s'il n'y a pas urgence, certains auteurs estiment qu'elle serait préférable parce qu'elle agirait en même temps sur l'évolution ultérieure de la maladie; cette notion n'est pas admise par tous les auteurs, comme nous le verrons.

Quant aux injections intra-musculaires ou sous-cutanées de sang, elles ne sont viables que si la transfusion est impossible à réaliser. Toutefois, s'il n'y a pas urgence et si l'on veut faire de l'hémothérapie à titre prophylactique on pourra commencer par elles; elles pourront suffire dans certains cas; elles permettront d'attendre parfois la mise en œuvre d'une transfusion impossible à réaliser immédiatement; on prendra dans ce cas le sang chez un parent du malade.

Si l'accord est unanime pour vanter les bons résultats de la transfusion sanguine au cours des hémorragies typhoïdiques, cet accord est loin d'être réalisé en ce qui concerne **l'hémothérapie en dehors des formes hémorragiques de la fièvre typhoïde**; autrement dit peut-on considérer la méthode comme directement anti-infectieuse? C'est le dernier problème que nous essaierons de résoudre.

Les promoteurs de la transfusion simple lui attribuent une action anti-infectieuse incontestable, bien que cette action ne soit ni spécifique, ni productrice d'un état réfractaire; sous son influence « une typhoïde grave ataxo-adynamique avec température élevée, pouls rapide, voit ses symptômes diminuer d'intensité; on a l'impression que l'infection a changé de niveau dans l'échelle de gravité » (P.-E. WEIL). Néanmoins la maladie continuerait son cours une fois cette phase dangereuse franchie grâce à la transfusion. C'est la raison pour laquelle certains auteurs lui préfèrent l'immuno-transfusion; ils se basent également sur le caractère solide et durable de l'immunité conférée par une atteinte typhoïdique antérieure et, à son défaut, d'une immunité correctement provoquée. L'immuno-transfusion serait capable, en dehors de son action générale sur l'état du malade par l'apport de sang, d'accroître et de stimuler les défenses organiques insuffisantes ou défaillantes dans les formes graves et prolongées de dothientérie; l'amélioration qui lui succéderait serait définitive et il semblerait que la

F. T. tourne court après elle; il faudrait la répéter pour obtenir un résultat probant, deux, trois, quatre et même cinq fois à deux ou trois jours d'intervalle; elle ne donnerait aucune réaction inquiétante et ne comporterait aucun danger; la quantité de sang à injecter peut être très réduite grâce à elle : 100 à 200 gr. suffiraient tandis que la transfusion en demande au moins 300; elle réussirait dans les cas où la transfusion a échoué à condition d'avoir bien choisi son donneur : sujet guéri de F. T. et dont l'immunité a été réactivée par une injection de rappel.

Pour beaucoup d'auteurs ces différences seraient plus théoriques que pratiques, et immuno-transfusion et transfusion auraient la même valeur. Les partisans de ces méthodes nous conseillent de les appliquer :

— soit au cours de toute typhoïde : c'est vraiment excessif;

— soit au cours de certaines formes : formes d'allure immédiatement grave : hyperthermiques, ataxo-adyamiques et anémiques; formes dont l'allure clinique se révèle anormale, soit parce qu'elle se complique, soit parce qu'elle traîne, soit au cours d'une rechute.

Les injections sous-cutanées de sang de sujet guéri de F. T. ou vacciné contre elle, seraient, d'après leurs promoteurs, une méthode simple, facile à mettre en œuvre, sans inconvénients, donnant des bons résultats; elle pourrait remplacer donc efficacement les deux méthodes précédentes dans ces cas; il faudrait la faire dès le diagnostic posé au cours de toute typhoïde grave ou compliquée ainsi que dans les formes courantes non influencées par le traitement habituel.

Arrivés au terme de cette étude nous pouvons dire que la transfusion est logique en cas d'hémorragie et d'accidents hémorragiques; elle rendra des grands services; sa technique actuelle est si bien précisée qu'elle met pratiquement à l'abri de tout accident. En dehors de ces indications précises, il ne faut pas attribuer à la transfusion ou l'immuno-transfusion plus que ce qu'elles peuvent. Certes, elles ont certainement influencé favorablement des formes graves de dothientérie, et ont même donné l'impression d'avoir guéri des formes qui paraissaient désespérées, mais dire qu'elles agissent à tout coup ou même souvent, est un pas trop grand à franchir. « Autour de la transfusion sanguine s'est créée dans le public une mystique à laquelle le médecin ne doit pas participer mais dont il peut se servir occasionnellement. » (LEMIERRE.) Les grandes transfusions comportent des risques, les petites transfusions sont inopportunes dans la plupart des formes de fièvre typhoïde qui évoluent spontanément vers la guérison.

CONCLUSIONS

I. — Nous présentons, dans ce travail, une étude critique des acquisitions récentes sur les maladies typhoïdes dans les divers domaines de la pathogénie, de la bactériologie et de la thérapeutique.

II. — Dans le domaine de la pathogénie, il importe actuellement, d'étudier le destin du bacille, variable suivant le stade de la maladie et, surtout, le comportement de l'organisme à son égard, car la symptomatologie et le pronostic de la fièvre typhoïde semblent être commandées par le terrain bien plus que par les qualités de l'agresseur.

Les travaux de REILLY et de ses collaborateurs, en montrant que les bacilles typhiques libéreraient leurs toxines au niveau des ganglions mésentériques et que cette toxine agirait par imprégnation toxique du système sympathique abdominal, permettraient :

1° de distinguer trois stades évolutifs successifs : adénolymphite mésentérique ou stade d'incubation, stade de septicémie ou étape intermédiaire, stade toxique enfin, avec imprégnation toxique du système nerveux (typhos) et ulcérations intestinales correspondant à la période d'état;

2° d'expliquer :

a) l'absence de diarrhée au début;

b) les typhoïdes larvées qui correspondent à une adénolymphite mésentérique qui a tourné court;

c) l'allure spéciale des formes cliniques, suivant le degré de l'intoxication du système nerveux : formes hypertoxiques, toxiques et légères;

d) la bradycardie relative, le pneumogastrique se trouvant libéré de l'action antagoniste du sympathique;

e) l'allure typhoïde que revêtent parfois des maladies nullement éberthiennes.

MARQUEZY et ses collaborateurs, à la suite des travaux de REILLY, remarquent l'identité qui existe entre les lésions produites expérimentalement par irritation du sympathique abdominal au moyen de substances diverses, et celles trouvées à l'autopsie de malades morts de toxi-infections variées; ils attribuent au système neuro-végétatif le rôle majeur dans le mécanisme physio-pathologique de la malignité. Ces conceptions expliquent l'intérêt qu'il y a actuellement d'étudier le terrain constitutionnel afin d'en mieux connaître la nature et d'essayer de le modifier par la découverte d'un médicament « sympathique », pour le moment, hypothétique.

III. — Dans le domaine du diagnostic bactériologique, l'hémoculture et le séro-diagnostic restent toujours les deux méthodes de choix. Des autres méthodes proposées, aucune n'est à retenir, si ce n'est l'étude de la formule sanguine qui a une certaine valeur indicatrice.

La dissociation antigénique des *Salmonella*, si fertile sur le plan expérimental, ne permet pas encore de modifier la technique classique du séro-diagnostic qui, correctement exécuté, donne toutes les garanties nécessaires.

IV. — Le traitement curateur des maladies typhoïdes n'a pas suivi les progrès pathogéniques et bactériologiques. Il n'existe aucune méthode thérapeutique valable et spécifique hormis le traitement préventif.

V. — La vaccination antityphoïdique, à condition de comporter un nombre suffisant d'injections, correctement espacées, et d'être périodiquement renouvelée, a fait de façon définitive la preuve de son efficacité.

Elle n'a pratiquement pas de contre-indication, hormis les déficiences rénales graves.

Ses accidents sont infimes, si elle a été correctement faite, et ne comptent pratiquement pas, étant donné ses bienfaits. Elle mérite d'être généralisée sur une échelle encore plus grande.

Elle doit être instituée dès le très jeune âge, l'enfant faisant peu de réactions vaccinales et pouvant ainsi bénéficier des vaccinations mixtes qui donnent une meilleure immunité. Tous les pédiâtres sont actuellement d'accord pour conseiller la vaccination dès l'âge de 2 ans (de 16 à 18 mois même), car il faut préserver l'enfant de la F. T. qui constitue un chapitre important et souvent grave de sa pathologie.

Les échecs de la vaccination sont très rares et presque toujours dus à une mauvaise technique vaccinale; parfois, c'est le sujet qui est incapable de se vacciner, même en faisant une fièvre typhoïde.

Les typhoïdes des vaccinés sont identiques à celles des non-vaccinés.

La vaccination par voie buccale ne confère qu'une sécurité incertaine et doit être uniquement réservée aux sujets ne pouvant pas bénéficier de la voie sous-cutanée.

La dissociation antigénique des bacilles typhiques en montrant que l'antigène O et, pour certains, le Vi également, sont les parties virulentes du bacille, n'a pas encore permis la réalisation d'un vaccin supérieur à ceux que nous possédons actuellement.

VI. — Le traitement curateur n'a trouvé ni dans la chimiothérapie, ni dans la sérothérapie, ni dans la vaccinothérapie, ni dans la vitaminothérapie, ni dans l'opothérapie, ni dans les méthodes de choc, de procédé radical. La majorité de ces moyens se double de grands inconvénients. Aussi le traitement curateur se borne à la médication symptomatique. Celle-ci doit être maniée avec prudence, étant donné la fragilité extrême de l'organisme de ces malades.

VII. — L'hémothérapie est d'une application logique au cours des formes hémorragiques de la maladie, qu'on accepte la

théorie d'une « hémogénie typhique » ou que l'on préfère la conception proposée par REILLY et ses élèves : mécanisme local lié directement au développement des lésions spécifiques en l'occurrence d'une endothéliite des petits vaisseaux de la paroi intestinale, lésions provoquées indirectement par l'endotoxine typhique qui agirait par l'intermédiaire du sympathique abdominal, les troubles de la crase sanguine n'intervenant qu'à titre de facteur secondaire, bien que leur rôle ne soit pas niable dans les formes hémorragiques de la maladie, mais pouvant difficilement expliquer l'hémorragie intestinale isolée.

En dehors des formes hémorragiques de la maladie, transfusion et même immuno-transfusion n'ont pas fait preuve d'une efficacité fréquente.

VIII. — En résumé, cette étude montre que nous avons fait de grands progrès sur le mécanisme pathogénique de la maladie. La dissociation antigénique des *Salmonella* ouvre des vastes horizons expérimentaux et espérons, bientôt, immunologiques et thérapeutiques. Sur le plan pratique, seule la vaccination préventive a fait ses preuves et reste la grande découverte qui permet d'espérer de voir disparaître cette maladie qui reste, à l'heure actuelle, la plus répandue des infections générales dans nos climats, infection comportant une mortalité lourde et contre laquelle nous ne possédons aucun traitement valable.

Vu : Le Doyen,

TIFFENEAU.

Vu : Le Président,

Maurice CHIRAY.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- ACHARD. — Les maladies typhoïdes. (Masson, édit., 1929.)
— Les Hémorragies dans la F. T. (*Journal des Praticiens*, 1/3/30.)
AGASSE LAFONT, MUTTERMICH, WEINBERG. — Dictionnaire des Examens de Laboratoire. (1 volume.)
A. AGASSE LAFONT, A. GRIMBER, MUTTERMICH. — Les Hémocultures, techniques et interprétations. (*Monde Médical*, 1/10/38.)
ALAJOUANINE, MARQUEZY, HORNER, LADET. — Les lésions du système nerveux au cours du syndrome malin toxi-infectieux de l'enfance. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 28 octobre 1938.)
ALIMENTATION (L') DANS LES MALADIES INFECTIEUSES AIGÜES. — XXXIII^e Session de l'Assemblée Française de Médecine Générale (oct.-nov. 1938.)
ALISCY et MOUSZKIM. — De la vaccinothérapie de la F. T. (*C. R. Soc. Bio.*, 29/12/27, p. 1217/1218.)
AMBARD, L.-P. BARTHELEMY et P. MANDEL. — Effets de la diète hydrique et des émissions sanguines sur l'évolution de la F. T. (*Pr. Méd.*, 6/8/38.)
ANDRAL. — Cliniques 1839. V. I.
APERT (E.). — La F. T. chez l'enfant. (*La Médecine*, octobre 1937.)
ARCHER-BERNARD et ALDANER. — Les défaillances du sérodiagnostic de Widal. Causes probables. (*Journal de S. Méd. de Lille*, 5/12/37.)
AUDIBERT (V.), MATTEI (Ch.), VACHER-COLOMB et POGARELLI. — L'abstention thérapeutique au cours de la septicémie éberthienne. (*Marseille Médical*, 5/5/35, p. 566.)
AUDIBERT et RAYBAUD. — L'Hémogénie typhique. (*Le Sang*, n° 2, 1937.)
AUDIBERT. — Le processus éberthien. (1 vol.)
BARDACHIZI (F.) et HERZUM (H.). — Traitement de la F. T. par de petites doses prolongées d'amidopyrine. (*Médisin. Klin.*, XXXII, p. 17, 26/4/36.)
BAROT (J.). — Contribution à l'étude du traitement de la F. T. par le sérum de Rodet. (Thèse de Paris, 1933.)
BAYART. — Transfusions de sang dans la F. T. (*Journal de Médecine de Lille*, janvier 1937, Thèse de Nancy, 1936.)
BEATO. — Nouvelle orientation du séro-diagnostic du processus typhique. (*Medicina Espagnola*, n° 6, avril 1939.)
BERNARD (A.). — Sur le traitement des F. T. et Parathyphoïdes.
— Le Sérum de Rodet dans le traitement des F. T.-Parat.
— La pathogénie des F. typho-paratyphiques. (*Journal des Sciences Médicales de Lille*, 5/12/37.)
— Acquisitions récentes sur la pathogénie de la F. T. Conséquences cliniques et thérapeutiques. (*Bruxelles Médical*, 13/2/38, p. 505.)
BERNARD (I.-R.). — L'emploi de l'amidopyrine lactique dans le traitement de la F. T. (Thèse Paris, 1935.)

- BESREDKA. — De la vaccination par les virus sensibilisés. (*Bull. I. P.*, 30/5/1910, p. 253, 30/6/1912, p. 459/540.)
- BEZANÇON et PHILIBERT. — Maladies infectieuses. (Tome I. Masson, édit., 1935.)
- BEZANÇON (F.), DUCHON, DURUY. — Les difficultés des problèmes de la vaccinothérapie de la F. T. Résultats donnés par les divers vaccins mixtes. (*Presse Médicale*, 1933/2/12.)
- BIE. — Traitement des F. T. par le vaccin staphylococcique. (*C. R. Soc. Bio.*, 1926, t. XCIV, p. 602/603.)
- BOHN. — La vaccination antitypho-paratyphoïdique par voie buccale. (Enquête de l'Hôpital des mois de janvier, février, mars 1936.)
- BOIDE et SIMONIN. — Néphrite à la suite d'une vaccination triple. (*Soc. Méd. Mil. Française*, 9/12/37.)
- BOIVIN (A.). — Les antigènes microbiens. (*Paris Médical*, An. 29, n° 6. 4/2/39.)
- BOIVIN et MESROBEANU (L.). — Les antigènes somatiques et flagellaires des bactéries. (1^{er} Congr. de l'Ass. des Micr. de Langue Fr. Octobre 1938.)
- BONAIMO. — Hémorragies et altérations de la coagulation du sang au cours de la F. T. (*Archives de Pathol. Clinica Medica* 1938, vol. X, fascicule 3.)
- BOULLAUD. — Traité clinique et expérimental des fièvres dites essentielles. (Paris, 1826.)
- BOULET. — F. T. chez les vaccinés. (Thèse Paris, 1937.)
- BOURDELLES (LE). — Les réactions vaccinales au cours des vaccinations associées. (Suite de discussion.) (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 18/11/37.)
- BRULE et LENEGRE. — *Soc. Méd. Hôp.*, Paris, 15/12/30.
- BUTTLE. — Chimiothérapie de la F. T. et de quelques infections non-streptococciques de la souris. (*The Lancet*, 20/3/37.)
- CALMETTE, NÈGRE et BOQUET. — Manuel technique de microbiologie et sérologie. (Masson, éditeur.)
- CAMBESSÈDES (H.). — Les formes atténuées des infections éberthiennes et les raisons de leur atténuation. (*Paris Médical*, 26 juin 1937.)
- De la périodicité des vaccinations et revaccinations antitypho-paratyphiques. (*Le Phare Médical de Paris*, février 38.)
- La vaccination antityphoïdique par voie buccale. (*Le Phare Médical de Paris*, octobre 1938.)
- CAMELIN (M^{me}). — Les séquelles de la F. T. (Thèse Lyon, 1934.)
- CARLES (I.). — Vaccination antityphoïdique et paratyphoïdique. (*Journal de Méd. de Bordeaux*, 20/6/34.)
- CARNOT (P.) et LAVERNE. — Compte rendu de la Société de Biologie, 1936. T. C. XXII, p. 1249; 1937, T. C. XXIV, p. 722.
- CARYOPHILIS. — Le NaCl dans la thérapeutique des typhiques. (*Paris Médical*, 30-7-32.)
- CASSOUTE (E.). — Fièvre typhoïde et Parat. (Dans le *Traité de Médecine des Enfants*, de Nobécourt et Babonneix. T. II, p. 159. Masson, édit., 1934.)
- CASTAIGNE (Z.), ANDRIEU et CASTAIGNE (A.). — *Journal Médical Français*, septembre 1937.
- CATHALA (J.). — La mise en œuvre des vaccinations préventives contre les affections typhiques. Les vaccinations associées. (Association Internationale de Pédiatrie préventive. 6^e Conférence. Rome, les 24 et 25 septembre 1937.)
- Pour la vaccination anti-typhique des jeunes enfants. Avantages des vaccinations associées. (*Paris Médical*, 6 novembre 1937.)
- CATSARAS. — Sur la pathogénie des hémorragies intestinales typhiques. (*Pr. Méd.*, 14/1/1928.)
- CAUSSADE (L.), Nancy. — Le sérum de Rodet dans les dothientéries de l'enfance. (Réunions pédiatriques de l'Est, 9/2/35.)
- CHALIER. — Précis de maladies infectieuses. (Doin, éditeur, 1934.)
- Le sérum de Rodet. (*Doc. Méd. Hôp.*, Lyon, 11/12/28.)
- CHALIER et LEDRU. — La F. T. des vaccinés.
- Sur la durée et le degré de l'immunité conférée par différents vaccins anti-

typho-parat. (*Journal de Médecine de Lyon*, An. 20. N° 456, 5 janv. 1939, page 9.)

- CHALLEMEL. — *Bulletin de la Société de Thérapeutique*, 10/1/34.
- CHAUFFARD. — Etude sur les déterminations gastriques. (Thèse Paris, 1882.)
- CHIRAY, PAVEL, LOMON. — La vésicule biliaire. (2^e édition. Masson, éditeur.)
- CINNA et CONSTANDACHE. — Vaccinothérapie avec les vaccins sensibilisés dans la Fièvre typhoïde. (*Bull. Soc. Patho-Ecst.* 1926. T. 19, p. 175.)
- CHOMEL. — Leçons de Clinique médicale. (Paris, 1834.)
- CLAISSE (P.). — Vaccinothérapie de la F. T. (*Presse Médicale*, 27/2/32.)
- CLÉMENT (R.) et BARNAUD (M.). — Vaccination antityphoïdique. (*Bulletin Général de Thérapeutique*, 1934. T. 185. N° 5, p. 225.)
- CLÉMENT (R.) et DREYFUS-SÉE (G.). — Immunisations provoquées. *Id.* p. 215.
- CODVELLE, PARAERE, JAQUIER. — Réflexions sur les accidents rénaux consécutifs à la vaccination triple. (*Soc. Méd. Mil. Franç.*, 10 mars 1938.)
- COFFIN (M.). — Remarques sur la vaccination antityphoïdique préventive. (*Presse Médicale*, 13/4/38.)
- CORNIL (C.) et OLMER (J.). — Sur la F. T. de réinoculation. (*Archives de Médecine générale et coloniale*, n° 7, 1937.)
- Cours de Microbiologie de l'Institut Pasteur, 1937/1938.
- DE BRUN et DE FONT-REAUXX. — Le collapsus typhique. (*Gazette des Hôpitaux*, 6 et 13 mars 1937.)
- DELALANDE (J.). — Traitements modernes de la F. T. (Thèse de Paris, 1929. *Science médicale pratique*, 1930.)
- DELATER et MERLE. — Compte rendu de la Société de Biologie de Paris. (Séance du 31 mai 1924.)
- DEROT (M.) et MASCHAS (H.). — Méningite aiguë à bacille du groupe typhique. (*Soc. Méd. Hôp.* Paris, 2/12/38.)
- DETERMÉ. — La transfusion du sang dans la F. T. (Thèse Paris, 1932.)
- DIDIER-HESS. — Pourquoi et comment pratiquer les vaccinations mixtes. (*L'Hôpital Fevr.* (A), 1936.)
- DOGINI. — Hémogénie au cours de la F. T. (*Minerva Medica*, 1931. Année XXII. Vol. 2, p. 30.)
- DOUTHWAITE (A.). — La sulfanilamide dans la typhoïde. (*Lancet*, 17/6/1939.)
- DUBREUIL (G.). — Sur quelques cas de F. T. traités par l'iodo-bismuthate de quinine. Thèse Paris, 1933.)
- DUPONT (I.). — Sur la durée de l'immunité antityphique conférée par la vaccination préventive. (Thèse Paris, 1937.)
- ENRIQUEZ et WEILL (M.-P.). — F. T. et parat. (*Nouveau traité de patho-interne*. G. Doin, éditeur, 1926.)
- EPSTEIN (I.). — Les tests sérologiques de la vaccination per or. (*Revue de Méd.*, 1938, p. 505.)
- EPSTEIN (S.). — A propos de la vaccination préventive entérale contre les états typho-paratyphiques, dysentériques et cholériques. (*Marseille Médical*, 73^e année, n° 88, 5/10/36.)
- FAVIER (L.). — Contribution à l'étude du traitement biologique de la F. T. par l'association vaccinale de lysats et de corps microbiens. (Thèse Montpellier, 1939.)
- FÉLIX (A.) et GARDNER (A.-D.). — Le diagnostic sérologique de la F. T. (Rapports et recommandations.) Société des Nations. (*Bulletin de l'Organisation de l'Hygiène*. Vol. VI, n° 2. Avril 37, p. 235.)
- FIÈVRE TYPHOÏDE (LA). — XXVI^e Session des Assises Médicales de l'Assemblée française de Médecine générale. (Avril 1937.)
- FOUCAULT (J.). — Considérations sur la Vaccination antityphoïdique par le vaccin polyvalent chauffé. (Thèse Paris, 1932.)
- GAWLER (L.). — La tryptaflavine dans le traitement de la F. T. (Thèse Paris, 1931.)
- GERNEZ et BRETON. — Traitement de la F. T. par le bactériophage. (*Presse Médicale*, 12/4/33.)

- GIRAUD (P.) et VALETTE (A.). — Essai de traitement de la F. T. par la vitamine A. (XXVe Congrès Français de Médecine; Marseille, 10/12 novembre 1938.)
- GIRAUD, SANDON, BOUDOURESQUE et PROVENSAL. — Essais de traitement de la F. T. par la Vitamine A. (*Bull. S. M. Hôpitaux de Paris*, 29/3/37, p. 422.)
- GNACE-ELDERING, NEWTON et LARKUM. — *American Journal of Public health*, décembre 1931.
- GOUDET. — Contribution à l'étude du pronostic éloigné des accidents rénaux de la vaccination antitypho-paratyphoïdique. (*Soc. de la Méd. Militaire Française*, 6 avril 1939.)
- GRASSET (E.). — L'endo-anatoxine typhique. (1^{er} Congrès international des Microbiologistes de Langue française.)
- L'endo-anatoxine typhique et ses applications dans la vaccination et sérothérapie antityphiques. (*Pr. Méd.*, 15/2/39.)
- GRASSET (E.) et LEWIN (W.). — La vaccination antityphique par l'endo-anatoxine typhique précipitée par l'alcool. (Compte rendu de la Soc. de Biologie. C. XXV, p. 979, 10/7/37.)
- Vaccination antityphique par une injection unique d'endo-anatoxine typhique de haut pouvoir antigénique. (Etude sérologique comparée avec le mode de vaccinations par injections multiples de même antigène. *Id.* C. XXIII, p. 682, 14/11/36.)
- GRIMBERG. — Le bactériophage dans le traitement de la F. T. (Thèse de Paris, 1937.)
- HANSCH et HARTMANN. — La Thérapeutique de la F. T. par la transfusion sanguine. (*Deut. Med. Wochesch*, 25/11/27.)
- HAUDUROY (P.). — Quelques données nouvelles sur la sérologie de la F. T. (*Presse Médicale*, n° 87, p. 1525, 30/10/37.)
- Dictionnaire des Bactéries pathogènes (1 volume).
- Rôle du bactériophage de d'Hérelle dans la guérison de la F. T. (*Presse Médicale*, 24/4/25 et 14/2/25.)
- HAYEM. — Pathogénie des hémorragies musculaires dans les F. T. graves. (*Soc. Biol.*, 1868.)
- HÉRELLE (F. D'). — Le phénomène de la guérison dans les maladies infectieuses. (Masson, éditeur, 1938.)
- HUREZ. — F. T. de l'enfant. (Th. de Paris, 1935.)
- IRDELP, CUCHAN, UZAN. — Hémoculture après splénocontraction adrénalinique. (*Presse Médicale*, 21/3/37.)
- JOUE (G.) et BALMELL. — Opinion d'un Praticien sur l'étiologie et la prévention vaccinale de la F. T. (*Monde Médical*, 1^{er} et 15/9/36.)
- JUHEL-RENOY. — Traitement de la F. T. (1 volume, 1892.)
- KRISHNASWARY, RAN et KRISKMAS RAO. — Vaccinothérapie de la F. T. (*The Journal of Am. Med. Assoc.*, 19/12/36.)
- HARRIES, SWYER et THOMSON. — La sulfanilamide dans la typhoïde. (*Lancet*, 10/6/1939, p. 1321.)
- HAUFFMANN. — Ergebnis der hygiene. (1935, 15, 219.)
- LADET (M^{lle}). — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. (Thèse Paris, 1937.)
- LACROIX. — Vaccinations associées. (*Le Concours Médical*, An. 61, n° 11, 12 mars 1939, p. 699.)
- LANG. — Traitement abortif de la F. T. (*Minerva Medica*, 25/2/36, n° 8.)
- LANGERON (L.). — Sur le traitement des F. T. par un sel de bismuth. (*Gaz. Méd. de Lille*, 20/11/38.)
- LANGERON (L.) et BAYART. — Hémothérapie et F. T. (*Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques*, 25 août 1937.)
- LAPLANE (R.). — Les hémorragies intestinales de la F. T. (Thèse Paris, 1936.)
- LAVERGNE (H. DE). — Etude sur la période d'incubation de la F. T. (*Annales de Médecine*, n° 8, 1923.)

- La signification biologique des lésions intestinales de la F. T. (*Id.*, n° 5, 1925.)
- LAVERGNE (V. DE). — L'acide ascorbique dans la thérapeutique anti-infectieuse.
- Méthodes de diagnostic, de thérapeutique et de prophylaxie des maladies infectieuses. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Maladies infectieuses*, 2^e édition, 1938.)
- LE GENDRE (P.). — Thérapeutique de la F. T. (1 volume, chez Doin, 1895.)
- LEMIERRE (A.). — *Paris Médical*, 5/12/1925.)
- A propos de la Vaccination antityphoïdique. (*Presse médicale*, 2/3/32.)
- Le sérodiagnostic de Widal. (*Gazette des Hôpitaux*, n° 13, p. 201, 12/2/38.)
- La Vaccination antityphoïdique. (Traité de Thérapeutique de M. Loeper, tome IX. Masson, éditeur, 1935.)
- Quelques vérités premières sur les maladies infectieuses. (Masson, éditeur, 1938.)
- LESNE (E.). — Traitement par les vitamines des maladies infectieuses. (Traité de Thérapeutique de M. Loeper, tome IX. Masson, éditeur, 1935.)
- LEWKOWITZ. — Immuno-transfusion dans la F. T. (Thèse Paris, 1931.)
- LIVIERATO et VAGLIANO. — Résultats comparés dans le traitement de la F. T. des vaccins microbiens et de l'antivirus de Besredka. (*Presse Médicale*, 20/1/32.)
- Les résultats obtenus dans le traitement de la F. T. par l'antivirus de Besredka. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 4/2/38.)
- LOEPER, LEMAIRE, MAHOUDEAU, LESURE. — Hypertension des typhiques et Imidazols. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 26/1/34, p. 154.)
- LOUIS. — Recherches anatomiques pathologiques et thérapeutiques sur la maladie connue sous le nom de F. T. (Paris, 1841.)
- MANDILLON (C.). — Quelques réflexions sur la vaccination triple associée. (*Gazette Hebdo. des Sciences Médicales de Bordeaux*, n° 14, 3/4/38.)
- MARKOFF. — La vitamine C dans la F. T. (*D. Med. Woches.* N° 4, 22/1/38, p. 131/133.)
- MARQUEZY et LANDET. — Le syndrome malin au cours des toxi-infections. (X^e Congrès des Pédiatres de Langue française. (Paris, 27/29 oct. 1938.)
- MARQUEZY, LADET, GAUTHIER-VILLARS. — Les lésions viscérales au cours du syndrome malin toxi-infectieux. — Le rôle du système neuro-végétatif. (*Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 27 mai 1938.)
- MASSIÈRE (R.). — Les réactions d'immunité dans la F. T. (*Gazette des Hôpitaux*, 1932.)
- MATSUMOTO. — Etude sur la capacité de résorption de la peau et des muqueuses. — Essai d'immunisation par application cutanée de vaccins. (*Acta dermatologica* (Kyoto), 25/1935, 91/93, 26/1935, 109, 114.)
- MELNOTTE (P.) et DURET. — Néphrite aiguë après vaccination triple associée. (*Soc. Med. Mil*, 10 mars 1938.)
- MELNOTTE et FARJOT. — Traitement des F. T. par la vaccinothérapie digestive. (*C. R. Soc. Bio.*, 2 juillet 1927, p. 338.)
- MEYER. — Des relations entre les facteurs antigéniques chez les Salmonella. Nouvelle contribution à l'étude des antigènes complexes.
- Ann. de l'Institut Pasteur, t. 62, n° 3, mars 1939, p. 282.
- Recherches sur les antigènes somatiques de la famille des Salmonella. (Premier Congrès Ass. Micr. langue française, octobre 1938.)
- CH. MIKELADGE. — Le bactériophage dans le traitement de la F. T. (*La Médecine*, juin 1936.)
- MIKULOWSKI. — Hémorragies intestinales au cours de la F. T. (*Journal Méd. and. Surg.*, octobre 1930, p. 513-517.)
- E.-C. MONTEL. — La F. T. des vaccinés. (*Archives de Médecine Générale et Coloniale*, n° 7, 1937.)
- C. R. Soc. de Méd. de Marseille, 13/5/36 (*Presse Médicale*, 8/8/36.)

- M. MOUVEROT-DUMAINE. — Les infections humaines à bacilles paratyphiques aberrants. (Thèse Paris, 1930.)
- NAJIB-FARHA. — Traitement de la dothientérie par des extraits surrénaux et la vitamine par voie intraveineuse. (*The Lancet*, 2/4/1938, p. 777.)
- OLMER. — Note sur l'emploi thérapeutique dans la F. T. de lysats hémolytiques de chevaux immunisés. (*Soc. de Méd. de Bruxelles*, 14/4/34.)
- OTOLINKO. — L'immunisation antityphique par voie sous-cutanée. (*Acta dermatologica*, février 1938.)
- M. PAYET. — Dissociation antigénique des bactéries du groupe typho-paratyphique. (Chez Arnette, 1939.)
- M. PAYET et M. ROUX. — Les antigènes du bacille d'Eberth. Nouveaux aspects immunologiques et sérologiques de la F. T. (*Gaz. Méd. de France*, 1/6/39.)
- PILOD. — F. T. (*Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Maladies infectieuses*, 1935.)
- L'application de la vaccination associée triple antitypho-paratyphoïdique, antidiphthérique et antitétanique. (*Revue Médicale Française*, n° 5, mai 1938.)
- C. POLITZER. — Essais cliniques sur un nouveau traitement dans la F. T. et les paratyphoïdes. Méthode du Prof. Sahli, de Berne. (Thèse Paris, 1932.)
- POUPONNEAU. — La vaccination antityphoïdique au Maroc. (*Maroc Médical*, avril 1938.)
- G. RAMON. — Les anatoxines et les vaccinations associées. (*Journal Médical Français*, octobre 1934.)
- Les progrès récents dans la vaccination par l'anatoxine diphthérique. (*Presse Médicale*, 31/3/34.)
- L'anatoxine tétanique. (*Presse Médicale*, 17/10/36.)
- L'anatoxine diphthérique et les vaccinations associées. (Congrès Médical de Microbiologie, Londres, 1936.)
- Les vaccinations associées. (*Soc. de Pathologie comparée*, 12 mai 1936.)
- *Annales de Médecine*, octobre 1937.)
- L. RAMOND. — Cliniques 4^e série 1926; 6^e série 1927; 13^e série 1938. (Editeur Vigot.)
- RANQUE et SENEZ. — La vaccination antityphoïdique usuelle. (*Soc. Méd. de Marseille*, 14/3/34.)
- Technique et valeur de la vaccinothérapie de la F. T. (*Arch. de Médec. Gén. et Col.*, 1934, p. 356.)
- RATHERY et VANSTEENBERGHE. — Syndrome méningé au cours des maladies typhoïdes. (*S. M. H.*, 1915.)
- F. RATHERY, L. AMBARD, P. VANSTEENBERGHE et R. MICHEL. — Les fièvres paratyphoïdes. (Un vol., 1926.)
- RATHERY. — Le traitement de la F. T. (Un vol., chez Baillière, 1934.)
- P.-P. RAVAUT et MODIN. — Le sérum de Rodet. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 5/3/29.)
- A. RAVINA. — Quelques notions sur la durée et le degré de l'immunité conférée par les différents vaccins antitypho-paratyphoïdiques et sur la typhoïde des vaccinés. (*Presse Médicale*, 31 mai 1939.)
- RAYBAUD. — Traitement des hémorragies typhiques. (*Journal de Médecine et de Chirurgie pratiques*, 10/12/32.)
- RAYMOND. — *Revue de Médecine*, 1885, p. 949.
- R. REGNAULT. — Vaccination préventive et vaccinothérapie de la F. T. (Thèse Paris, 1936.)
- REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, PHAM, FRIEDMANN, DU BUIT. — Les infections éberthiennes larvées. Le rôle du système neuro-végétatif dans les réactions d'hypersensibilité. (*Annales de Médecine*, février 1936.)
- REILLY, RIVALIER, COMPAGNON, LAPLANE, DU BUIT. — Sur la pathologie de la dothientérie. La F. T. expérimentale. Le rôle du système neuro-végétatif dans la genèse des lésions intestinales. (*Annales de Méd.*, XXXVII, nos 2, 3, 4, 1935.)
- RIML (C.). — Les carences en cortine. (*Klin. Woch.*, 25/2/1939, p. 265.)

- RIBIÈRE et LAVERGNE. — F. T. et paratyphoïdes. Nouveau traité de Médecine. (Dir. Vilbert et Canet, 1927.)
- RODET. — Quelques données nouvelles concernant la sérothérapie de la F. T. (*Lyons Médical*, 23 et 30 août 1931.)
- ROGER, TESSIER, WIDAL. — Nouveau traité de Médecine. (Fasc. III, Masson éditeur, 1927.)
- A. ROLLAND. — Contribution à l'étude des vaccinations associées. (Thèse Paris, 1938.)
- ROUECHE. — Immuno-transfusion au cours de la F. T. de l'enfant. (*Journal de Médecine de Paris*, 6/3/33.)
- F. SAINT-GIRONS. — Notions sur la pathogénie récente de la F. T. Leurs conséquences cliniques et thérapeutiques. (*Bulletin Médical*, n° 35, 27/8/39.)
- P. SAVY. — Traité de thérapeutique clinique. (2^e édition, Masson, éditeur, 1938.)
- SIREDEY. — Recherches sur l'anatomie pathologique de la F. T. (Thèse Paris, 1883.)
- SUBBARAO. — Traitement de la F. T. par la sulfanilamide. (*Brit. Med. Journ.*, t. IX, 1938, p. 638.)
- R. SWYER. — Traitement sulfamidé des infections typhiques. (*Brit. Med. J.*, 16/9/39, p. 617.)
- TANON, ROCHAUX et CAMBESSÈDES. — De la durée de l'immunité de la vaccination antityphoïdique. (Académie de Médecine, 24/11/36.)
- L. TIXIER et DE SÈZE. — Le traitement des F. T. graves ataxodynamiques et hémorragiques par la transfusion de sang. (*Le Monde Médical*, 3/11/32.)
- F. TRÉMOIÈRES et A. TZANCK. — Immuno-transfusion dans le traitement de la F. T. (*Bulletin de la Soc. des Hôp. de Paris*, 7 nov. 1930.)
- R. TURPIN. — Traitement général des maladies infectieuses. (*Traité de Thérapeutique* de M. Loeper, t. IX, Masson, éditeur, 1935.)
- A. TSOULOUKIDZE. — L'application du bactériophage dans la péritonite par perforation typhique. (*La Médecine*, juin 1936.)
- Vaccination antityphique. (*The Lancet*, 6/2/37.)
- A. VALLETTE. — Essai de traitement de la F. T. par la vitamine A chez l'enfant. (Thèse Marseille, 1939.)
- H. VINCENT. — Remarques sur la vaccination antitypho-paratyphoïdique et le début de son application. (*Arch. de Méd. Gén. et Col.*, n° 2, 1938.)
- Résultats de la vaccination antityphoïdique aux armées. (C. R. Acad. des Sciences, 1/10/17.)
- La vaccination antityphoïdique dans la population civile. (Acad. de Méd., 18/25 janvier 1921.)
- La Médecine Générale Française, mai 1937.
- M. WAHL. — Symptômes toxiques hépato-spléno-surrénaux dans la F. T. Leur traitement par un mélange d'extraît cortico-surrénal et réticulo-endothélial. (*Revue Médico-Chirurgicale*, Maladies du foie, mars, avril 1938.)
- Essai de traitement opothérapique de la F. T. (*Monde Médical*, 1/1/36-1/1/38. *Progrès Médical*, 5-12/8/1939. *Marseille Médical*, 25/9/39.)
- P.-E. WEIL et R. LÉVY. — Sur le mécanisme physio-pathologique des hémorragies intestinales typhoïdiques. (*Presse Médicale*, 2 mars 1927.)
- L. WHITBY. — Chimiothérapie des infections microbiennes. (*The Lancet*, 12/11/38, p. 1095.)
- WOHLERS et ANDRÉOUD. — Traitement de la F. T. par le néosalvarsan. (*Presse Médicale*, 17/5/33.)
- WALTER. — A propos de la vaccination par le vaccin triple des jeunes recrues du contingent 1936. (*Soc. Méd. Mil. Fr.*, 10 mars 1938.)
- Yü. — Nouvelles études sur la sérothérapie de la F. T. (*The Chinese Med. Jour.*, v. 56, n° 1, juillet 1939, p. 29.)

TABLE DES MATIÈRES

I. — AVANT-PROPOS	9
II. — <i>Les acquisitions nouvelles sur la pathogénie des maladies typhoïdes</i>	11
III. — <i>Les acquisitions nouvelles sur le diagnostic des maladies typhoïdes par les procédés de laboratoire</i> ...	17
Hémoculture	18
Séro-diagnostic : pluralité des antigènes typhiques et leurs conséquences	19
Les autres méthodes de laboratoire	27
IV. — <i>Considérations pratiques actuelles sur le traitement des maladies typhoïdes</i>	29
A) Traitement prophylactique : la vaccination anti-typho-paratyphoïdique	31
Vaccination par voie buccale	31
Vaccination par voie sous-cutanée	32
Indications et contre-indications	33
Les vaccins et leurs doses, les injections de rappel.	35
Incidents et accidents de la vaccination	41
Les échecs de la vaccination, les typhoïdes des vaccinés	43
B) Traitement curateur	46
L'alimentation des typhiques	49
Psychrothérapie ou hydrothérapie	53
La balnéothérapie froide	53
Les autres procédés de réfrigération	54
Médication symptomatique	54
Les thérapeutiques d'exception	55
Immunothérapie spécifique	56
Chimiothérapie	59
Vitaminothérapie et opothérapie	61
L'hémothérapie antityphoïdique; les hémorragies et le syndrome malin de la dothientérie	62
V. — CONCLUSIONS	71
VI. — BIBLIOGRAPHIE	75

